

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDECINE -
U. E. R. SUD-OUEST

Année 1977 - N° 101

**UTILISATION DE LA 5 FLUORO-CYTOSINE
INTRA-VEINEUSE**

(A propos de 17 cas dans un Service de Réanimation)

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 11 Mars 1977

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Karim LAOUABDIA-SELLAMI

né le 18 Mai 1950

à ANNABA (Algérie)

29

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDECINE -
U. E. R. SUD-OUEST

Année 1977 - N° 101

**UTILISATION DE LA 5 FLUORO-CYTOSINE
INTRA-VEINEUSE**

(A propos de 17 cas dans un Service de Réanimation)



THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 11 Mars 1977

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Karim LAOUABDIA-SELLAMI

né le 18 Mai 1950

à ANNABA (Algérie)

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON

- MEDICINE -

LA E. R. BOUTONNET

Année 1977 - N° 101

UTILISATION DE LA 5-FUORO-CYTOSINE
INTRA-VEINEUSE

(A propos de 17 cas dans un Service de Réanimation)



THÈSE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 11 Mars 1977

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

KARIM LAOUABDIA-SELLAMI

né le 18 Mai 1950

à ANNABA (Algérie)

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON I

Président de l'Université : Monsieur le Professeur D. GERMAIN
Premier Vice-Président : Monsieur le Professeur E. ELBAZ
Deuxième Vice-Président : Monsieur B. ROUSSET
Troisième Vice-Président : Monsieur R. LOPEZ
Secrétaire Général : Monsieur J. RAMBAUD

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE L'UNIVERSITE

MEDECINE - GRANGE-BLANCHE - Directeur : Monsieur le Docteur B. SALLE (MCA)

ALEXIS-CARREL Directeur Monsieur le Professeur R. MORNEX

SUD-OUEST Directeur Monsieur le Professeur J. NORMAND

LYON-NORD Directeur Monsieur le Docteur J.P. NEIDHARDT
Directeur

Honoraire : Monsieur le Professeur A. BERTOYE

BIOLOGIE HUMAINE - Directeur : Monsieur le Docteur J.P. REVILLARD (MCA)

TECHNIQUES DE READAPTATION - Directeur : Monsieur le Docteur A. MORGON (MCA)

SCIENCES PHARMACEUTIQUES - Directeur : Monsieur le Professeur BIZOLLON

SCIENCES ODONTOLOGIQUES - Directeur:: Monsieur le Docteur R. VINCENT

INSTITUT REGIONAL D'EDUCATION PHYSIQUE ET SPORTIVE :

Président du conseil d'UER : Monsieur le Professeur R. GUILLET

Directeur : Monsieur A. MILLON

MATHEMATIQUES - Directeur : Monsieur le Professeur E. COMBET

PHYSIQUE - Directeur : Monsieur le Professeur J. DELMAU

CHIMIE ET BIOCHIMIE - Directeur : Monsieur le Professeur J. HUET

SCIENCES DE LA NATURE - Directeur : Monsieur le Professeur R. GINET

SCIENCES PHYSIOLOGIQUES - Directeur : Mademoiselle le Professeur J.F. WORBE

INSTITUT UNIVERSITAIRE ET TECHNOLOGIE N° 1 - Directeur : Mr le professeur B. POUYET

INSTITUT UNIVERSITAIRE ET TECHNOLOGIE N° 2 - Directeur : M.J. GALLET (Directeur
ENSAM)

OBSERVATOIRE - Directeur : Monsieur MONNET (Astronome Adjoint)

PHYSIQUE NUCLEAIRE - Directeur : Monsieur le Professeur GUSAKOW

MECANIQUE - Directeur : Mademoiselle le Professeur G. COMTE-BELLOT.

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD

U.E.R. DE MEDECINE LYON SUD OUEST

PROFESSEURS TITULAIRES

AIMARD Gilbert	Neurologie
Mrs BRUN Jacques	Clinique Pneumo-Phtisiologique
COLOMB Daniel	Dermatologie
GIRARD Paul	Clinique Neuro-Psychiatrique et d'Hygiène mentale
GUILLEMIN Georges	Clinique Chirurgicale
LATARJET Michel	Clinique Chirurgicale
MAYER Marcel	Cancérologie
NORMAND Jean	Cardiologie
NOTTER Armand	Gynécologie Obstétrique
PINET Edouard	Radiologie
PLAUCHU Marcel	Endocrinologie et Médecine Interne
ROBERT Jacques	Chaire de Génétique Médicale
TOLOT François	Médecine Interne - Médecine du Travail
VACHON Alphonse	Clinique Médicale - Maladies de l'Appareil digestif
VINCENT Daniel	Chaire de Biochimie appliquée

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Mrs BRAILLON Georges	Anatomie
GILLY Robert	Pédiatrie
LAPRAS Claude	Neuro-Chirurgie
LOUISOT Pierre	Biochimie
MORET Robert	Biophysique
PERRIN FAYOLLE Max	Pneumo-Phtisiologie
SITE Jean	Mathématiques - Statistiques - Informatique
VIALLIER-RAYNARD Jean	Bactériologie - Virologie

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mrs ARCHIMBAUD Jean Pierre
BERARD Philippe
BERTRAND Jean Louis
Mme BONNET Mireille
Mrs BOUVIER Maurice
CABANAC Michel
CROISILLE Marc
DE VILLARD Régis
DUBOIS Paul
HAGUENAUER Jean-Paul
JEANNEROD Marc
JOUVENCEAUX André
LAIR Jacques
LEVRAT Roger
LOMBARD PLATET Roger
MICHEL Albert
MOLLARD Pierre
PALIARD Pierre
REBOUILLAT Jacques
REVILLARD Jean Pierre
ROCHET Michel
ROMAGNY Gabriel
TERMET Hubert
TETE Roger
THOULON Jean-Marie
TOUBOUL Paul
TRILLET Marc

Urologie
Chirurgie Générale
Maladies Infectieuses
Ophtalmologie
Rhumatologie
Physiologie
Radiologie
Neuro-Psychiatrie
Histologie
O.R.L.
Médecine Expérimentale
Hémobiologie
Stomatologie
Médecine Interne
Séméiologie Chirurgicale
Anesthésiologie
Chirurgie Infantile
Séméiologie Médicale
Chirurgie Générale
Néphrologie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire
Médecine Interne
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Neurologie

EXAMINATEURS DE LA THESE :

Président : Monsieur le Professeur R. DELEUZE

Assesseurs : Monsieur le Maître de Conférence Agrégé A. MICHEL
Monsieur le Maître de Conférence Agrégé J.F. MOSKÓVTCHENKO
Monsieur le Maître de Conférence Agrégé Ph. BERARD

A MON PERE :

*Je dédie cet ouvrage à sa mémoire ; j'espère avoir été et être
toujours digne d'être son fils.*

A MA MERE :

A qui j'exprime tout mon amour.

A MES FRERES ET SOEUR :

Que j'aime tendrement.

A MES NEVEUX ET NIECE

A MONSIEUR JOANNON :

Que je remercie pour son dévouement.

A TOUS MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. DELEUZE

Il nous fait le grand honneur de présider notre jury.

Son dévouement à la formation de ses élèves et son enthousiasme pour sa spécialité font notre admiration.

A NOS JUGES

Monsieur le Maître de Conférence Agrégé A. MICHEL

Nous savons que ce sujet lui tient à coeur. Nous le remercions de participer à notre jury et espérons qu'il trouvera dans ce travail l'expression de notre respectueux dévouement.

Monsieur le Maître de Conférence Agrégé J.F. MOSKOVITCHENKO

Son enseignement nous a marqué par sa clarté et son dynamisme.

Nous le remercions de participer à notre jury et nous lui affirmons notre sincère reconnaissance.

Monsieur le Maître de Conférence Agrégé Ph. BERARD

Sa maîtrise dans l'art chirurgical, a toujours suscité notre admiration.

Nous le remercions très sincèrement de participer à notre jury et qu'il soit assuré de notre respect.

A YVONNE DUBOIS

Elle nous a inspiré ce travail et nous a aidé tout au long de sa rédaction.

Nous avons pu apprécier son amabilité, sa gentillesse et sa culture médicale.

Nous lui renouvelons toute notre amitié.

A J.P. PACOME

A. NOUVEE

A. OCZAKOUSKI

Leur précieuse collaboration nous a permis de réaliser cet ouvrage.

1ère PARTIE - ETUDE DE LA 5 F-C -

HISTORIQUE DES ANTIFONGIQUES

La véritable chimiothérapie des mycoses profondes commence en 1951 (21) avec la découverte, par HAZEN et BROWN, de la NYSTATINE chef de file de plus de 60 polyènes antifongiques.

Ces antibiotiques produits par des Actinomycètes du sol inhibent la croissance de nombreuses levures ou moisissures pathogènes et saprophytes, et ne favorisent pas l'apparition de souches résistantes.

Parmi ces polyènes les 2 principaux représentants sont :

- La NYSTATINE : utilisable par voie orale, elle ne passe pas la barrière intestinale. Elle est utilisée comme ANTIFONGIQUE de contact : dans les candidoses buccales, génitales, digestives, oculaires ...
- L'AMPHOTERICINE B : utilisable soit par voie orale (elle ne franchit pas la barrière intestinale), soit par voie intra-veineuse.

La posologie en a été fixée par E. DROUHET : 0,1 mg/kg le 1er jour puis augmentation chaque jour de 0,1 mg/kg jusqu'à la dose efficace de 0,5 mg/kg/jour, dose à répéter tous les 2 jours jusqu'à disparition des signes de mycose profonde.

Il faut noter la toxicité hépatique, hématologique et surtout rénale de ce produit, ainsi que les réactions allergiques possibles et les troubles digestifs rapportés par différents auteurs (1 - 4 - 21 - 26).

L'action de ces 2 polyènes se traduit par :

- * une modification de la consommation d'oxygène des levures ;
- * une modification de la perméabilité membranaire, par transformation des composants lipidiques sur lesquels se fixe l'amphotéricine B.

D'autres antibiotiques antifongiques sont également utilisés :

- LA GRISEOFULINE : élaborée par différentes espèces de pénicillium, absorbée par voie digestive, elle agit bien sur les dermatophytes mais reste sans action dans les mycoses profondes.
- LA SARAMYCETINE : antibiotique de nature polypeptidique découvert par GRUNBERG.

L'arsenal thérapeutique dans les mycoses profondes était donc limité.

L'iode, autrefois "panacée universelle" (DROUHET) n'est plus guère utilisée ; les sulfones et sulfamides d'action prolongée sont employés dans les mycétomes actinomycosiques ; enfin les diamides aromatiques sont trop toxiques pour être utilisées.

LA 5 FLUOROCYTOSINE (5FC)

La 5 FC fait partie des 5 fluoropyrimidines synthétisées dès 1957. Les travaux de GRUMBERG (39) révélèrent ses propriétés antifongiques. Son utilisation chez l'homme débute en 1967 après les travaux de UTZ (74).

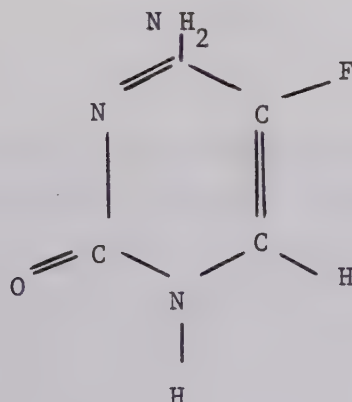
I - PHYSICO-CHIMIE

Le principe actif est la flucytosine ou fluoro - 5 - cytosine.

Il s'agit d'une substance blanche, cristalline, inodore et dont le point de fusion est de 295°C.

Son poids moléculaire est 129,1 et sa solubilité dans l'eau est faible : 1,5 % à 25°C.

Formule :



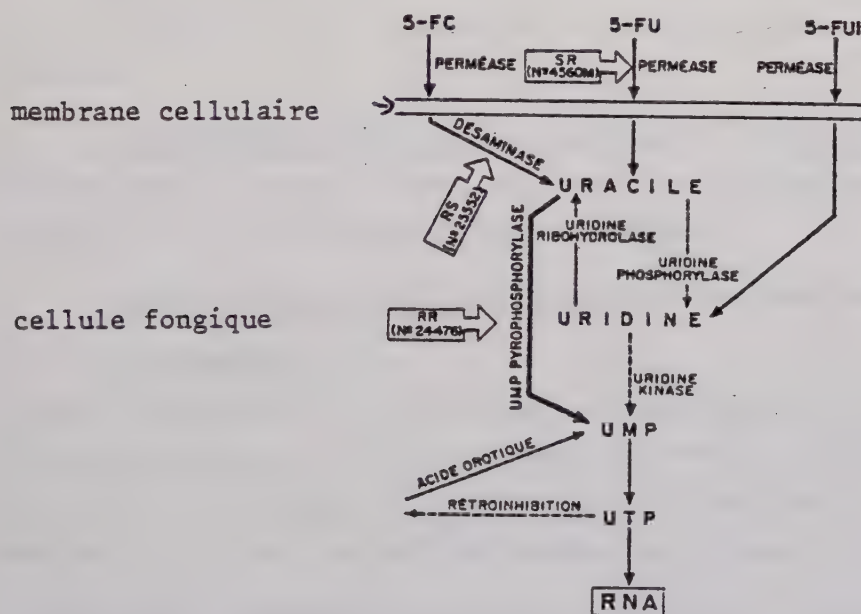
II - MODE D'ACTION

L'action de la flucytosine ou fluoro 5 cytosine sur les levures sensibles est due à sa pénétration dans les cellules fongiques, à travers la membrane cellulaire, sous l'influence d'une perméase et par compétition avec la cytosine. Sous l'effet de la cytosine désaminase, la 5 F-C subit une désamination en 5 fluoro-uracile, qui est lui même métabolisé en 5 fluoro uridine, sous l'effet d'une uridine phosphorylase, puis en 5 F uridine-monophosphate sous l'effet d'une uridine-kinase.

La transformation du 5 F-uracile en 5 F-uridine puis 5 FUMPh se fait sous l'action de l'uridine monophosphate-pyrophosphorylase.

La 5 FUMPh est transformée en 5 F-uridine triphosphate qui s'incorpore à l'ARN déterminant des troubles de la synthèse des protéines indispensables à la vie cellulaire fongique.

Le schéma ci-dessous résume le métabolisme :



Métabolisme des pyrimidines chez les levures

MONTPLAISIR - MERCIER - DROUHET -

Bull. Soc. Franç. Myologie Méd. 3.1.13.16- 1974

CR.A cad. SC. PARIS 278. 715-18 Série D.1974

Le déficit en un quelconque des enzymes de la chaîne induira donc des résistances primaires.

La pénétration de la 5 F-C dans la levure sensible et sa transformation en 5 F-U incorporé dans l'ARN en ont fait un antimétabolite.

Les cellules animales et en particulier les cellules humaines n'incorporent pas la 5 F-C, d'où son absence de toxicité.

Mais elles incorporent le 5 F-U qui est par ailleurs utilisé dans certaines formes de cancer où les cellules néoplasiques consomment activement l'URACILE nécessaire à la synthèse des acides nucléiques.

III - PHARMACOCINETIQUE

Les études de différents auteurs (9 - 39 - 64 - 81) montrent que :

L'administration du produit peut se faire par voie orale ou parentérale.

Dans le sang, le produit ne se fixe pas aux protéines et sa 1/2 vie est de 4 à 6 heures ; d'où la nécessité d'une posologie quotidienne répartie en 4 prises.

La diffusion tissulaire est excellente : elle atteint ou dépasse le taux sérique dans le foie, la rate, le coeur, les poumons et les reins ; elle atteint la 1/2 du taux sérique dans le cerveau.

A noter un bon passage dans le LCR où les taux obtenus sont stables.

L'élimination :

- Chez l'homme quel que soit le mode d'administration, 90 % de la flucytosine est éliminée dans les 48 heures, par voie rénale sous forme inchangée. L'excrétion se fait par simple filtration glomérulaire, sans réabsorption ni sécrétion tubulaire. Les taux maxima sont obtenus de la 3^{ème} à la 6^{ème} heure.
- Chez le rat, cependant, KOEHLIN (39) note une transformation partielle de la 5 F-C en 5 F-U, sous l'influence de la flore intestinale et seulement lors d'administration par voie orale.
- Au cours de l'insuffisance rénale, la posologie de la 5 F-C doit être adaptée : la relation entre la clairance de la créatinine et l'élimination de la 5 F-C étant une constante linéaire ; lorsque la clairance est inférieure à 25 ml/mn une accumulation se produit, nécessitant une réduction de la posologie.

- Dans les liquides de dialyse péritonéale, les taux obtenus sont variables mais stables chez un même sujet ; parallèlement on observe une diminution des taux sériques : on peut donc en déduire que la flucytosine est éliminée au cours de la dialyse péritonéale et que la concentration du produit dans le liquide de dialyse permet de traiter les candidoses de localisation péritonéale.

IV - PHARMOCODYNAMIE : ACTIVITE ANTIFONGIQUE

A) IN VITRO

L'étude a été faite par de nombreux auteurs, en particulier, en FRANCE par DROUHET (21) à l'institut PASTEUR.

Son travail porte sur 450 souches de candida et d'autres champignons, étudiées sur milieu synthétique chimiquement défini dépourvu de tout métabolite antagoniste de la 5 F-C, 2 milieux sont utilisés :

- le milieu gélosé auxanogramme de carbone de l'IP additionné de 1 % de glucose.
- le milieu synthétique de DIFCO.
- le milieu glucosé de SABOUARAUD n'est pas utilisé car il contient des métabolites qui diminuent l'activité de la 5 F-C. La détermination de la sensibilité se fait par la méthode des disques (disques chargés de 1 µg de flucytosine).

L'analyse des résultats montre alors une activité antifongique sélective.

1) Action puissante

Tous les champignons levuriformes des genres candida, cryptococcus et torulopsis donc les principales espèces d'intérêt médical sont inhibées par des CMI inférieures à 1 µg/ml. La résistance primaire (CMI > 25 µg/ml) varie de 3,5 % à 21,6 % suivant l'environnement, l'origine et le sérotype des souches de C. ALBICANS ; la fréquence est plus élevée pour des souches autres que C. ALIBICANS.

2) Action importante

Sur les champignons filamenteux agents de chromo-blastomycoses sous-cutanées tropicales : les champignons sont inhibés par des concentrations variant de 0,78 à 25 µg/ml.

3) Action modérée

Sur les ASPERGILLUS, 1/3 des souches d'A. FUMIGATUS sont inhibées par une concentration de 1 µg/ml, 1/3 par des concentrations de 1 à 2 µg/ml et 1/3 sont totalement résistantes.

Sont également résistantes la plupart des souches d'A. NIDULANS et d'A. FLAVUS.

4) Action très faible

Sur géotrichum, céphalosporium.

5) Action nulle

Sur les dermatophytes et les champignons dimorphiques, ainsi que sur les actinomycètes et autres bactéries.

B) IN VIVO

L'activité antifongique a été étudiée chez l'animal (21 - 34 - 65 - 57).

1) Candidose expérimentale

Après inoculation intraveineuse de C. ALBICANS chez la souris, l'administration orale de 5 F-C permet la survie de tous les animaux avec une posologie de 10 mg/kg pendant 5 jours (mortalité à 100 % des témoins).

La stérilisation des organes (rein, foie, rate) n'est obtenue qu'après 2 semaines de traitement.

2) Cryptococcose expérimentale

L'administration quotidienne de 200 mg/kg de 5 F-C à la souris pendant 4 semaines permet d'obtenir une guérison chez 90 % des animaux (témoins 100 % de mortalité).

3) Aspergillose expérimentale

L'activité de la 5 F-C dans l'aspergillose de la souris est moins spectaculaire que dans les 2 précédentes mycoses et il faut 250 mg/kg de 5 F-C pour diminuer la mortalité des animaux et obtenir une stérilisation des tissus.

Dans l'expérimentation animale il faut tenir compte du fait que la demie-vie de la 5 F-C, chez la souris, est plus courte que chez l'homme.

A noter en outre que dans les candidoses et cryptococcoses expérimentales l'action de la 5 F-C est comparable à celle de l'Amphotéricine B, mais elle lui est inférieure dans les aspergilloses expérimentales.

C) RESISTANCE A LA 5 F-C

Elle a été étudiée en FRANCE par DROUHET (23) qui a observé l'activité des 3 fluoro pyrimidines (5 Fluorocytosine, 5 Fluorouracile, 5 Fluorouridine) chez des souches sauvages de candida d'origine humaine.

La distribution des souches résistantes à la 5 F-C montre, selon cet auteur, une relation étroite entre l'écologie de C. ALBICANS, le sérotype et la résistance. La fréquence des souches primitivement résistantes chez des malades atteints de candidase septicémique ou profonde est de 3,5 % (inférieure aux chiffres de SHADOMY (63)) et toutes les souches résistantes appartiennent au sérotype B.

Le sérotype de C. ALBICANS est déterminé par l'agglutination sur lame en présence d'un sérum de lapin hyper-immunisé avec une souche de sérotype A et adsorbé par une souche de sérotype B.

La presque totalité des souches de sérotype A, prédominant en FRANCE et en EUROPE, est sensible à la 5 F-C.

Les souches africaines d'origine vaginale ont un taux de résistance nettement plus élevé que celui des souches européennes (21,6 %) : cette résistance semble liée au sérotype B, plus fréquemment rencontré dans l'environnement africain.

L'étude de la résistance aux 3 F-Pyrimidines permet de trouver 4 phénotypes résistants pour C. ALBICANS et 6 phénotypes pour l'ensemble des espèces de candida.

L'étude de l'incorporation de la 5 F-C et de la 5 F-uracile marquées au CI 4 (23 bis) montre une relation étroite entre la CMI de la 5 F-C et le taux d'incorporation du produit radio actif. Les souches sensibles incorporent les pyrimidines et les 5 F pyrimidines, les souches résistantes présentent soit une incapacité totale d'incorporer ces substances, soit un défaut sélectif d'incorporer le 5 FLUOROURACILE.

POLAK et SCHOLER (58 - 58 bis), DROUHET et Coll. (23 bis) ont montré que cette incapacité pour certaines souches d'incorporer les 5 Fluoro-Pyrimidines était liée à un déficit portant sur l'un quelconque des enzymes nécessaires à l'incorporation et à la dégradation des 5 Fluoro-Pyrimidines par la levure.

V - TOXICOLOGIE

L'étude de la toxicité a été faite chez plusieurs espèces d'animaux : souris, rat, lapin, chien ; la flucytosine subit une dégradation métabolique.

1) Toxicité aiguë

Etudiée par DROUHET, elle est résumée dans le tableau suivant qui exprime la DL 50 du produit en mg/kg :

Tableau n° 1

VOIE	SOURIS	RAT	RAT NOUVEAU-NE
Per os	> 2000	> 8000	> 2000
Sous-cutané	> 2000		
Intra-péritonéale	1190	> 125	> 250
Intra-veineuse	> 50		

2) Toxicité sub-aiguë et chronique

Administrée par voie orale au singe CEBUS pendant 13 semaines à des doses allant jusqu'à 400 mg/kg, la Flucytosine ne détermine pas d'anomalies ;

Par voie intra-veineuse : une dose de 200 mg/kg/jour pendant 4 semaines ne provoque aucun phénomène d'intolérance.

3) Tératogénèse

L'administration de 400 à 500 mg/kg de 5 F-C à des rates gravides n'entraîne pas d'anomalies du fœtus. Mais chez l'homme il n'y a pas de dégradation métabolique de la flucytosine ; on ne peut donc déduire de ces tests aucune indication pratique.

VI - LES ASSOCIATIONS

1) L'amphotéricine B

La synergie de la flucytosine et de l'amphotéricine B a été démontrée in vitro par MEDOFF (47) sur le C. ALBICANS, le C. tropicalis, le saccharomyces cerevisiae et le cryptococcus néoformans.

Il apparaît que l'action antifongique de l'association est dix fois supérieure à celle de chaque substance utilisée isolément. Pour cet auteur l'action de l'amphotéricine B sur la membrane cellulaire fongique augmenterait la pénétration et l'incorporation de la flucytosine.

La synergie qui s'exerce in vitro sur le C. ALBICANS augmente l'action fongistatique et fongicide, et diminue la fréquence des résistances.

IN VIVO : la synergie d'action a été démontrée sur les candidoses expérimentales de la souris.

EN CLINIQUE HUMAINE :

L'association amphotéricine B-5 F-C semble bénéfique dans différentes indications, cryptococcoses et aspergilloses notamment.

Enfin dans les candidoses profondes, lorsque l'administration prolongée de la 5 F-C s'impose, l'utilisation de l'amphotéricine B au début du traitement permet d'éviter l'apparition de souches résistantes.

Il convient de réduire de moitié la posologie habituelle de l'amphotéricine B lorsque celle-ci est prescrite en association à la 5 F-C.

2) Autres associations

Dans le cadre d'un traitement antifongique la 5 F-C sera prescrite en monothérapie. Mais son association aux thérapeutiques les plus diverses (du fait du terrain sur lequel surviennent les candidoses disséminées en réanimation), n'a jamais provoqué d'interférence particulièrement notable.

VII - INDICATION ET CONTRE INDICATION

1) Indications

La 5 F-C doit être réservée au traitement des mycoses aiguës systématiques et des mycoses chroniques. L'utilisation dans les formes bénignes ou à titre prophylactique est à éviter en raison du risque d'apparition de souches résistantes.

Les principales indications sont représentées par :

- les candidoses septicémiques ou diffuses, à localisations parfois multiples : digestives, respiratoires, rénales, méningées, cardiaques, osseuses.
- les granulomatoses moniliatiques et les candidoses chroniques.
- les cryptococcoses à forme granulomateuse, à forme diffuse ou à localisation méningo-encéphalique.
- les chromomycoses.
- les aspergilloses : indication limitée.
- les méningo-encéphalites à hartmannelles.

2) Contre indications

Il n'y a pas de contre-indication formelle. La 5 F-C est utilisée même chez le nouveau-né. Au cours de la grossesse, il ne faut l'utiliser que si le pronostic vital est en jeu. SCHONEBECK (62 bis) rapporte le cas d'une jeune femme de 22 ans enceinte de 3 mois et qui a reçu 52,6 g de 5 F-C, l'accouchement et le développement de l'enfant, suivi pendant 7 mois, furent normaux.

VIII - INCIDENTS - ACCIDENTS

La tolérance semble bonne, et des effets secondaires n'ont été notés que dans 12 % des cas environ (chiffre variable selon les auteurs).

Les manifestations d'intolérance observées sont de nature très diverse :

1) Troubles digestifs banaux

Ils se manifestent dans 2 % des cas environ lors d'administration par voie orale et sont représentés par des nausées, des vomissements, de la diarrhée.

Fabre (26) observe des troubles digestifs chez 5 malades sur 10 traités, nécessitant l'arrêt du traitement dans 3 cas. Aussi conseille-t-il l'administration fractionnée des doses en 4 prises avec 15 minutes d'intervalle entre chaque prise.

Aucun trouble digestif n'a été enregistré jusqu'alors avec la forme injectable.

2) Réactions allergiques

Elles sont rares, Villar (78) rapporte un cas d'urticaire avec arthralgies et Record (60) un cas d'éruption purigineuse.

3) Manifestations hématologiques

Enregistrées dans 3,8 % des cas.

Il s'agit parfois d'atteinte mineure. Fabre (26) rapporte une anémie avec un chiffre de globules rouges à 2 millions/mm³ ; 5 jours après l'arrêt du traitement antifongique, un nouvel hémogramme pratiqué est subnormal (GR : 3 400 000, HT 32 %, taux d'HB 10,8 g). Mais il peut s'agir d'atteinte plus sévère, ainsi Tassel (72) rapporte un cas de pancytopenie après 3 semaines de traitement à la dose de 4 g/j et ayant guéri à l'arrêt du traitement.

Record (60) rapporte 2 cas d'endocardites à candida sur prothèse valvulaire traitées préalablement par AMPHOTERICINE B ; la survenue d'une insuffisance rénale a fait modifier le traitement. Dans un cas la 5 F-C fut donnée à la dose de 8 g/j, puis à la dose de 4,5 g/j pendant 6 semaines : le patient fut réhospitalisé pour un tableau de rash purpurique et un examen sanguin montra une thrombocytopénie et une neutropénie d'évolution fatale. L'autopsie montra une hypoplasie médullaire, et des foyers de nécrose hépatique.

Dans l'autre cas la 5 F-C fut associée à l'amphotéricine B ; au total le sujet reçut 264 g de 5 F-C et 660 mg d'amphotéricine B. L'autopsie montra une dépression médullaire.

4) Atteinte hépatique

Une élévation simple du taux des transaminases et phosphatases alcalines est observée dans 4 % des cas (Bennett 8 bis, Steer 68).

Dans les deux cas d'endocardite à candida rapportés par Record (60) l'examen anatomique montra des foyers de nécrose hépatique : des troubles biologiques avaient été observés au cours du traitement (cléarence à la BSP 28 % à la 45ème minute).

5) Atteinte rénale

Aucune observation formelle n'est rapportée, cependant Block (9 bis) évoque cette possibilité dans 6 cas.

En réalité il est difficile de déterminer la part de responsabilité du produit. Il est établi que la flucytosine se comporte comme une substance inerte, ne subissant aucune transformation chez l'homme alors que les levures et certaines espèces animales la métabolisent en 5 Fluoro Uracile. La recherche de FU dans le sang des malades et dans leurs urines, lors de manifestations pathologiques au cours du traitement, s'est avérée jusque là négative. De plus les malades traités souffraient d'une affection sévère et recevaient des thérapeutiques majeures. Les effets les plus graves ont été constatés chez les insuffisants rénaux c'est à dire lors de possibles accumulations du produit, Aussi est-il nécessaire d'adopter la posologie à la cléarence de la créatinine et de surveiller l'hémogramme régulièrement.

IX - PRESENTATION - POSOLOGIE

1) Présentation

Elle existe sous 3 formes :

- orale : comprimés dosés à 500 mg de flucytosine.
- intra veineuse : flacons de 250 cc de soluté physiologique à 9 % de NaCl contenant 2 g 5 de flucytosine (1 %).
- locale : ampoules pour applications locales : 5 cc contenant 50 mg de flucytosine.

2) La posologie

La posologie de la forme injectable est identique à celle de la forme orale.

La forme injectable sera utilisée chaque fois que la voie orale sera difficile ou contre indiquée.

La posologie quotidienne est 100 mg par kg et par jour : la dose doit être fractionnée en 3 ou 4 prises en raison de la brièveté de la 1/2 vie plasmatique du produit. Dans certains cas la voie orale servira de relais à la voie parentérale.

Il est indispensable d'administrer d'emblée des doses maximales et adaptées afin d'éviter l'apparition d'une résistance secondaire. La durée du traitement et l'adaptation de la posologie se feront selon l'indication thérapeutique. Elles ont été définies par Drouhet (21).

a) Candidose

- Urinaire, digestive : 100 mg/kg/j pendant 5 à 30 jours ;
- Septicémie, endocardite : 200 mg/kg/j pendant 20 à 120 jours ;
- Respiratoire : 100 mg/kg/j pendant 30 à 60 jours ;
- Granulomes chroniques : 150 à 200 mg/kg/j pendant 60 à 120 jours.

b) Cryptococcose

- Septicémie : 100 à 150 mg/kg/j pendant 60 à 90 jours ;
- Méningocéphalite : 200 mg/kg/j pendant 120 jours.;

c) Chromomycose : 100 mg/kg/j pendant 90 à 120 jours.;

d) Aspergilloses : 60 à 200 mg/kg/j pendant 60 à 360 jours.

Les contrôles mycologiques nécessaires et la surveillance des constantes biologiques NG-FS, urée, cléarance à la créatinine, taux des transaminases et des phosphatases alcalines doivent être faits régulièrement.

e) Cas particuliers :

- Chez la femme enceinte ne l'utiliser que si l'affection en cause comporte un risque vital ;
- Chez les insuffisants rénaux : en raison de l'accumulation du produit dans le plasma proportionnelle au degré d'insuffisance rénale, il est nécessaire d'adapter la posologie à la cléarance de la cratinine :

Tableau n° 2

Cléarance à la créatinine	Posologie de 5 F-C
$Cl \geq 40 \text{ ml/mm}$	25 à 50 mg/kg toutes les 6 heures
$40 > Cl > 25$	25 à 50 mg/kg toutes les 12 heures
$25 \text{ ml/mm} > Cl > 12 \text{ ml/mm}$	25 à 50 mg/kg toutes les 24 heures
$12 \text{ ml/mm} > Cl$	dose unique de 25 à 50 mg/kg puis de la concentration plasmatique de renouveler la dose

- Chez les sujets dialysés (hémodialyse ou dialyse péritonéale) : l'administration doit être renouvelée après l'épuration.

En règle générale le traitement doit être fait en milieu hospitalier.

IIe PARTIE - REVUE DE LA LITTERATURE

INTRODUCTION

Si le muguet est connu depuis HIPPOCRATE, c'est à Parrot (54) que l'on doit d'avoir en 1877 individualisé les septicémies à CANDIDA sous le nom de "FORMES VISCERALES PROFONDES DU MUGUET", et d'en avoir donné la première description. La première observation clinique est rapportée par Bogen et Kessel (10) qui publièrent en 1939 le cas d'une septicémie avec méningite. Puis Joachim et Polayes rapportèrent la 1ère observation de septicémie d'origine exogène chez un héroïnomane après des injections intra veineuses sans précaution d'asepsie.

En 1945 Wessler et Brown (82) isolent les premiers du candida albicans dans le sang d'un patient.

Depuis, de nombreuses observations ont été rapportées. Le développement des traitements modernes et tout particulièrement des techniques de réanimation entraînent une nette augmentation de la fréquence des candidoses disséminées, type même de l'infection opportuniste.

Babinet et Jaillon (4) entendent par candidoses disséminées non seulement les septicémies à candida authentifiées par une ou plusieurs hémocultures, mais également les disséminations de candida dans plusieurs organes simultanément, même si les hémocultures n'ont pas permis de saisir le moment du passage sanguin de la levure.

ACTIVITE THERAPEUTIQUE DE LA 5 F-C DANS LES MYCOSES HUMAINES

I - LA FORME ORALE

L'activité thérapeutique de la 5 F-C est jugée sur :

- Les données mycologiques : avant et après traitement, l'étude des CMI ;
- Les données pharmacodynamiques (dosage de la 5 F-C dans le sérum et les liquides pathologiques) ;
- Les données cliniques.

A) TRAVAUX DE DROUHET

1) Action dans les candidoses profondes

L'expertise de Drouhet porte sur 58 formes graves de candidose (21), dont 12 chez des enfants. On retrouve dans les facteurs favorisant les notions désormais classique (20, 26, 45, 50, 53, 67, 83) : cathéters veineux de perfusion, polyantibiothérapie, corticothérapie, traitement immuno supprimeur, chirurgie néonatale, digestive, urinaire, cardiaque, insuffisance rénale, dialyse, diabète, maladies chroniques (37).

Les différentes formes cliniques sont toutes sévères :

- 21 cas de septicémies à localisations multiples ;
- 4 formes diffuses à localisations multiples sans septicémie ;
- 33 formes localisées : la coexistence de 2 ou plusieurs localisations est fréquente.

Le diagnostic est assuré dans tous les cas par l'isolement du candida dans différents prélèvements.

Les résultats sont analysés à un double point de vue :

- d'une part par les résultats mycologiques : l'obtention de la stérilisation représente le critère absolu d'efficacité ;
- d'autre part les résultats cliniques qui, compte tenu, de la fragilité du terrain et de la gravité des affections préexistantes ou associées, ne peuvent être qu'inconstamment favorables.

a) Les succès

Dans 49 cas il y a eu stérilisation des urines, du sang, du LCR, du liquide péritonéal et articulaire : résultat obtenu après quelques jours de traitement.

Dans 5 cas un traitement insuffisamment prolongé a été suivi de la réapparition du candida et la stérilisation définitive a été obtenue après reprise du traitement.

Dans 9 cas l'évolution fatale ultérieure est imputable à l'affection primitive et non à la candidose qui a été éradiquée par le traitement.

Il importe donc :

- de n'instituer le traitement qu'après s'être assuré de la sensibilité de la souche à la 5-F-C ;
- d'administrer d'emblée des doses maximales utiles et adaptées durant 15 à 30 jours pour les mycoses profondes.

La posologie a été de 100 mg/kg par jour sauf pour les candidoses pulmonaires où elle a été de 150 à 200 mg/kg par jour. Treize malades étant en IRA, la posologie a été adaptée à la clairance de la créatinine.

b) Les échecs mycologiques véritables

Ont été au nombre de 3 :

- une septicémie à candida au stade ultime ;
- une candidose buccale et unguéale chez un leucémique en période de rémission ;
- une candidose buccale chez un malade traité par les immunosupresseurs.

c) Les résistances primaires du candida

Dans 5 cas il n'y a pas eu stérilisation des liquides : les souches étaient d'emblée résistantes à la 5-F-C et le traitement avait été institué avant le résultat de l'antibiogramme.

* dans 4 cas il s'agissait de SEROTYPE B de C. ALBICANS.

* dans un cas d'endocardite mycosique, la souche appartenant à l'espèce C. PARAKRUSEI.

d) Conclusion

La possibilité de développement de souches résistantes de C. ALBICANS limite donc l'utilisation de la 5-F-C aux cas graves des candidoses septicémiques

et viscérales. Il faut éviter d'administrer la 5 F-C dans les infections mineures (candidose digestive, dans les collectivités d'enfants par exemple).

La nystatine et l'amphotéricine B per os restant, dans ces cas, les seuls antibiotiques à utiliser pour la prophylaxie des candidoses (11).

2) Action dans les cryptococcoses

L'étude a porté sur 16 malades présentant une cryptococcose grave avec localisations diverses (cutanées, osseuses, méningées, pulmonaires) ;

- 8 d'entre eux n'ont reçu que de l'amphotéricine B
- * 5 guérisons en deux à trois mois
- * 2 décès imputables à la maladie primitive
- * Un échec du à un traitement trop tardif.
- 4 malades ont reçu une association d'amphotéricine B IV et de 5 F-C orale :
- * 4 guérisons totales (dans 2 cas l'amphotéricine avait été arrêtée au bout d'un mois).
- 4 malades ont été traités uniquement par 5 F-C à la dose de 150 à 200 mg/kg.
- * 3 guérisons en 1 à 3 mois.
- * Un décès du à un traitement trop tardif.

La meilleure thérapeutique des cryptococcoses paraît être, selon Drouhet, l'association 5 F-C à des doses maximales, et amphotéricine B en perfusion.

Dès l'apparition des signes de toxicité rénale il faut arrêter l'amphotéricine B mais poursuivre la 5 F-C pendant 2 à 4 mois.

3) Action dans les aspergilloses

16 malades ont été traités par 150 à 200 mg/kg/jour de 5 F-C pendant 30 à 180 jours.

- dans 6 cas l'évolution fatale n'a pas été enrayée par la 5 F-C ;
- dans 5 cas fut noté une amélioration des signes pulmonaires fonctionnels avec disparition des aspergillus dans les crachats. Mais il y eut rechute à l'arrêt du traitement.
- dans 5 cas fut observé une guérison sur le plan mycologique, clinique et immunologique, mais les images radiologiques ne furent pas modifiées.

L'association de la 5 F-C à l'amphotéricine B semble être, actuellement la thérapeutique la plus efficace dans ces mycoses.

B) AUTRES PUBLICATIONS

Diverses publications, tant en FRANCE qu'à l'étranger ont été faites sur l'activité de la 5 F-C dans les mycoses profondes :

1) FABRE (26)

Rapporte 10 cas traités par la 5 F-C :

- 5 septicémies indiscutables
- 2 candidoses profondes avec candidurie
- 3 lévurémies.

La stérilisation et la guérison ont été obtenues dans les 10 cas.

La posologie a été d'emblée de 150 mg/kg par jour et la durée du traitement variait de 10 jours à 2 mois.

2) FASS et PERKINS (27)

Rapportent 5 cas traités :

- 4 cryptococcoses méningées ou pulmonaires
- 1 endocardite à candida.

1° cas : cryptococcose méningée à cryptococcus néoformans :

Trois cures successives d'amphotéricine B furent nécessaires en raison de rechutes quelques temps après l'arrêt du traitement. Lors de la 4ème rechute l'amphotéricine BIV (1,515 mg) fut associée à la 5 F-C orale (4 g/j). L'amphotéricine B fut arrêtée au bout d'un mois et la 5 F-C poursuivie. Cliniquement le sujet allait bien mais les cultures du LCR restaient positives. L'amphotéricine B fut reprise, mais n'empêcha pas le décès. Aucun signe d'intolérance à la 5 F-C ne fut signalé en cours de traitement.

2° cas : cryptococcose méningée à cryptococcoque néoformans :

Le traitement initial à l'amphotéricine B fut efficace ; à la première rechute la 5 F-C fut utilisée (4 g/j). La détérioration progressive de l'état clinique et deux rechutes successives à l'arrêt du traitement ont conduit les auteurs à reprendre l'amphotéricine B. En 10 mois de traitement à la 5 F-C seule aucun signe de toxicité n'est apparu.

3° cas : cryptococcose pulmonaire :

Le sujet fut d'emblée mis à la 5 F-C (4 g/j), l'amphotéricine étant exclue en raison d'une insuffisance rénale. Le décès survint au bout de 3 semaines de traitement, mais ce traitement avait été tardif, car la possibilité d'une tuberculose avait été longtemps discutée.

4° cas : cryptococcose méningée à cryptocoque néoformans :

Un traitement à l'amphotéricine B stérilisa le LCR. Un an plus tard du cryptocoque néoformans fut découvert dans les crachats. Une cure de 5 F-C fut entreprise : 4 g/j, rapidement diminuée à 2 g/j en raison de troubles de la vision, et poursuivie à cette dose pendant 2 mois et demi.

La stérilisation des crachats et la normalisation radiologique furent obtenues.

5° cas : endocardite à C. ALBICANS :

Un traitement à la 5 F-C (3 g/j) pendant 25 jours puis (4 g/j) pendant 16 jours stérilise les hémocultures. Mais rechute à l'arrêt du traitement. Celui-ci est repris à la dose de 6 g/j pendant 8 jours puis 4 g/j associée à l'amphotéricine B IV (2,6 g) pendant 3 mois avec réintervention pour changement de la prothèse valvulaire (la culture de l'ancienne prothèse reviendra positive à C. Albicans).

Décès dans les suites opératoires.

Donc en résumé :

- 2 cryptococcoses méningées, ne répondant plus à l'amphotéricine B, ont été mises à la 5 F-C qui les a améliorées mais n'a pas empêché les rechutes à l'arrêt du traitement.
- 1 cryptococcose méningée guérie par amphotéricine B suivie d'une cryptococcose pulmonaire guérie.
- 1 cryptococcose pulmonaire traitée trop tardivement.
- 1 endocardite à candida guérie par 5 F-C + amphotéricine B et changement de valve.

Les auteurs ne se prononcent que de façon très réservée sur l'activité antifongique de la 5 FC du fait de la complexité des cas présentés. Mais en s'appuyant sur d'autre cas, ils concluent à la bonne action antifongique vis à vis des cryptococcoses et des différentes espèces de candida.

La 5 F-C est bien absorbée par le tube digestif, les concentrations dans le sérum et le LCR excèdent les CMI des souches sensibles avec des doses de 4 g/jour.

Table 1 - Sérum and Cerebrospinal Fluid (CSF) Concentration of 5-Fluorocytosine in Patients Receiving 4 g/day Orally

Patient	Date	Blood Urea Nitrogen	Sérum	DS
		mg/100 ml	µg/ml	
M.S.	6 Januaray 1970	10	88	78
M.S.	2 March 1970*	59	--	127
R.G.	2 January 1970	29	94	65
R.G.	11 March 1970	29	--	45

*Six days after withdrawing amphotericin B.

CFS

Ils retiennent la facilité d'emploi de la 5 F-C, et son intérêt dans les mycoses chroniques comme thérapeutique au long cours. Mais l'apparition de résistances serait un facteur de limitation dans l'utilisation du produit.

3) GRUMBERG en 1967 (33)

Rapporte les cas de 14 patients traités, pour candidose disséminée, par la 5 F-C :

- 9 réponses ont été favorables ;
- 5 rechutes ont été observées.

Les doses avaient été de 4 à 16 g/j pendant une à 16 semaines.

4) En 1968 TASSEL et MADOFF (72)

Publient 2 observations :

- 1 candidose disséminée qui reçut 2 à 4 g/jour de 5 F-C pendant 21 jours.
- 1 cryptococcose méningée traitée d'abord par l'amphotéricine B puis par la 5 F-C à la suite d'une rechute, à la dose de 2 à 9 g/j pendant 50 jours.

Dans les 2 cas il y a eu amélioration clinique et bactériologique certaine. Mais dans le 2ème cas : une pancytopénie, réversible à l'arrêt du traitement, a été observée après 3 semaines de traitement.

5) UTZ (74)

Publie 15 observations :

- 3 cryptococcoses pulmonaires améliorées cliniquement et mycologiquement.
- 1 décès sans guérison mycologique.
- 11 cryptococcoses à localisation méningée dont 9 ont été améliorées cliniquement.

Mais parmi ces 9 cas on relève :

- 4 rechutes
- la persistance de cultures positives dans un cas
- 1 décès d'autre cause
- 3 guérisons cliniques et mycologiques.

Des réactions diverses (leucopénie, anémie, augmentation des transaminases sériques) ont été observées en cours de traitement, mais les auteurs ne soulignent pas de relations évidentes de cause à effet.

6) KEIKNECHT (38)

Rapporte le cas de 13 adultes insuffisants rénaux traités par la 5 F-C :

- 9 d'entre eux étaient anuriques.
- les autres avaient une clairance de la créatinine entre 10 et 70 ml/mn.

Toutes les souches mises en évidence chez ces malades (candida ALBICANS, Guillermondii et Parpsilosis) étaient, in vitro, sensibles à la 5 F-C.

La CMI était, chez 12 malades, inférieure à 0,04 µg/ml et chez un seul, égale à 0,09 µg/ml.

La posologie fut de 50 à 100 mg/kg/j et la durée du traitement de 5 à 35 jours. La stérilisation des prélèvements fut obtenue dans 12 cas.

Un malade est décédé après 3 jours de traitement : il avait une septicémie avec localisation du fond d'oeil. Aucune toxicité hépatique ou médullaire n'a été observée. L'auteur rappelle que la 5 F-C a une clairance proche de la clairance glomérulaire (100 ml/mn pour un débit sanguin de 115 ml/mn) et que 90 % du produit est éliminé 6 heures plus tard dans les urines. Une dose de 100 à 150 mg/kg et par jour correspond à une concentration sérique de 10 à 50 µg/ml de sérum. Chez l'insuffisant rénal, l'absorption digestive est retardée et les taux sériques ne sont appréciables qu'à partir de la 6ème heure. De plus il y a mauvaise élimination de la drogue et accumulation, il faut donc diminuer les doses journalières. La 5 F-C est ultrafiltrable, l'hémodialyse diminue son taux sérique d'où la nécessité d'une nouvelle prise après E.E.R.

L'auteur conseille donc :

- 25 mg/kg toutes les 4 à 6 heures chez le sujet avec fonctions rénales normales.
- 25 mg/kg toutes les 12 heures si la cléarence de la créatinine est comprise entre 30 et 50 ml/mn.
- 15 à 25 mg/kg toutes les 24 heures chez l'anurique, quantité à laquelle on rajoute une dose unitaire après chaque E.E.R.
- une surveillance sanguine dans les traitements prolongés.

7) Parmi les autres publications

- a) CARABURTON (15) rapporte un cas de candidose pulmonaire guérie.
- b) BEINE (7) rapporte le cas d'une méningo encéphalite à cryptococcoque après transplantation rénale, traitée avec 6 g de 5 F-C par jour pendant 45 jours. L'arrêt du traitement fut suivi d'une rechute.
- c) FISHMAN (29) rapporte 6 cas de complications oculaires des candidoses disséminées dont 5 traités par l'amphétéricine BIV et un par la 5 F-C.

- d) STEER (68) rapporte 17 cas d'infection à levure, traitée par la 5 F-C :

Pour 92 % des souches de candida albicans

90 % " d'autres espèces de candida

82 % " de torulopsis glabrata

28 % " d'aspergillus

la CMI de 5 F-C est égale ou inférieure à 1,95 mg/ml.

Les pyélonéphrites à candida et à torulopsis ont été presque toujours réfractaires à la 5 F-C.

Une hépatotoxicité, réversible, est notée dans 2 cas.

- e) CARTMRIGHT (16) rapporte le cas d'une candidose urinaire après transplantation rénale résistante d'emblée à la 5 F-C mais guérie par le CLOTRIMAZOLE.

II - LA FORME INJECTABLE

La forme injectable de la 5 F-C, d'apparition plus récente, est employée lorsque l'administration orale est impossible : le mode d'action étant identique.

Une étude a regroupé 51 cas :

- 46 candidoses, localisées ou disséminées, à candida albicans, tropicalis, krusei ou parakrusei.
- 4 aspergilloses dont 3 confirmées mycologiquement et une suspectée cliniquement.
- 1 cryptococcose à localisation méningée et rénale.

Les résultats peuvent se résumer ainsi :

a) Dans les candidoses profondes :

- 37 guérisons cliniques et mycologiques
- 4 décès : le traitement avait été trop tardif
- 5 échecs cliniques et mycologiques.

Les succès concernent toutes les formes de candidoses communes à localisation unique ou multiple. Les effets de la 5 F-C intraveineuse ont été de même qualité que ceux de la forme orale.

Parmi les échecs :

- Deux sont certains : persistance des levures.
- Trois sont plus discutables : dans un cas le traitement avait été trop court et dans deux cas le diagnostic mycologique n'était pas certain.

b) Dans les aspergilloses :

- Stérilisation des prélèvements dans 2 cas d'aspergillose pulmonaire.
- Action favorable des applications locales de 5 F-C dans un cas d'aspergillose pulmonaire pseudo tumorale, après thoracoplastie, résection pariétale et mise à l'air.
- Echec dans un cas d'aspergillose disséminée à point de départ endocarditique après prothèse valvulaire. Mais le décès survint rapidement et il fut difficile d'apprécier les effets cliniques et mycologiques de la 5 F-C intra-veineuse.

c) Dans les cryptococoses :

Guérison d'une cryptococcose à localisation méningée et rénale traitée pendant 9 semaines par l'amphotéricine B et la 5 F-C injectable, puis par la 5 F-C orale pendant 4 mois.

d) Conclusion :

Dans cette étude, aucun effet secondaire indésirable n'a été noté :

- absence de troubles digestifs ;
- absence de toxicité médullaire, hépatique ou rénale.

Mais l'utilisation récente de cette forme et son emploi jusqu'alors très limité dans le temps ne permettent pas d'affirmer l'absence de toxicité.

L'étude pharmacodynamique de la 5 F-C injectable a cependant montré la présence de 5 Fluoro-Uracile de dégradation en quantité infime (moins de 50 mg%) ne pouvant être considérée comme préjudiciable.

La forme injectable possède les mêmes propriétés que la forme orale ; ses indications sont les mêmes. Son emploi sera en principe réservé aux cas où l'administration par voie digestive est impossible.

Enfin l'apport sodé, réalisé par la 5 F-C injectable n'a entraîné aucun désordre hydroélectrolytique chez les sujets traités, même chez les insuffisants rénaux.

IIIe PARTIE - PRESENTATION DES DOSSIERS

Obs. n° 1 - Monsieur PU...

Monsieur PU... est admis dans le service le 1er avril 1975 pour choc septique.

Il a subi, le 19/3/75, une colectomie totale avec ileostomie définitive pour polypose dégénérée. Depuis cette date, il reçoit de fortes doses d'antibiotiques.

A partir du 28/3, sous antibiotiques, apparaissent de grands clochers fébriles, une oligurie, des troubles de conscience, un encombrement pulmonaire, enfin un véritable choc septique. A l'entrée le malade est intubé, et mis en assistance ventilatoire. Le choc est contrôlé par le "remplissage vasculaire" et la diurèse reprend. L'antibiothérapie est poursuivie.

L'état clinique s'améliore, le malade pourra être extubé le 4/4 mais persistent :

- une température en plateau à 40° ;
- les troubles de conscience avec bouffées délirantes.

De nouveaux prélèvements montrent l'existence d'une levure dans le sang, les urines, le tube digestif et les tuiles.

Il existe en outre, des nodules mycotiques au FO.

Un traitement à la 5 F-C intra-veineuse est entrepris le 9/4, à la dose de 5 g par jour. 3 jours plus tard, les troubles de conscience et la fièvre ont disparu ; le traitement est alors poursuivi par voie orale à la même dose, associé à 2 g d'amphotéricine orale. Ce traitement est poursuivi 10 jours et arrêté définitivement, car tous les prélèvements sont stériles.

Le malade meurt 16 mois plus tard de sa maladie initiale ; il n'y aura aucune rechute de l'infection fungique.

Obs. n° 2 - Madame MU...

Madame MU... 54 ans est admise dans le service le 18 mai 1975 pour insuffisance rénale post opératoire à diurèse conservée.

Depuis le 14 avril elle a subi 3 interventions successives pour un cancer du sigmoïde envahissant :

- résection d'un segment d'iléon ;
- colectomie avec ioléostomie de décharge ;
- rétablissement de la continuité.

Depuis cette même date, elle reçoit de fortes doses d'antibiotiques (céphalosporine + gentamycine).

A l'entrée dans le service il existe de gros troubles biologiques (urée 3 g/l et K = 6,9 mq/l), des troubles de conscience, un syndrome infectieux majeur.

Une EER pratiquée immédiatement améliore notablement l'état clinique.

Après de nombreux prélèvements bactériologiques (tube digestif, sang, urine, plaie) et le changement du cathéter de sous clavière, la malade est mise à 12 g d'ampicilline par 24 heures.

Dès l'obtention des résultats, le 22/5, on adjoint au traitement : 5 F-C IV 7 g 50 par jour et mycostatine orale, 12 comprimés par jour.

En effet 2 germes sont retrouvés de façon constante dans tous les prélèvements :

- SERRATIA
- Candida Albicans.

Dans les suites le syndrome infectieux persiste, l'état général s'aggrave et se complique d'insuffisance respiratoire nécessitant le 26/5 l'intubation par voie nasale et la ventilation assistée.

De nouveaux prélèvements effectués les 24 et 28 mai montrent la disparition du Candida (arrêt du traitement antifongique le 29/5) mais persistance du SERRATIA ; une nouvelle antibiothérapie est instituée mais sans succès ; le décès survient le 8/4 dans un tableau de choc septique.

Obs. n° 3 - Madame PIE...

Madame PIE... est admise dans le service le 16/5/75 pour insuffisance respiratoire post opératoire et candidose disséminée.

Depuis janvier 1975 elle a subi plusieurs interventions :

- exérèse d'un adénome langheransien ;
- appareillage d'une fistule pancréatique le 15 mars ;
- enfin gastrostomie jéjunostomie pour pancréatite oédémateuse grave le 16/5. Cette dernière intervention a été faite dans de mauvaises conditions. En effet elle a été précédée d'une longue période de troubles digestifs et de fièvre ayant nécessité une réhydratation parentérale et une antibiothérapie pratiquement continue depuis la fin du mois de mars.

8 hémocultures, ainsi que les prélèvements aux niveaux des orifices naturels, drains et plaies, pratiqués entre le 9 et le 11 mars, ont montré l'existence d'un candida albicans. Un traitement avait été entrepris associant 7,5 g de 5 F-C et 10 mg d'amphotéricine B tous les 2 jours dès le 11 mai.

A l'entrée dans le service (immédiatement après la 3e intervention) la malade est intubée et ventilée, le traitement antifongique est poursuivi, et on lui associe des antibiotiques (lincomycine, gentamycine) en raison de la multiplicité des germes retrouvés en même temps que le candida. 2 hémocultures le 17 et le 20/5 montreront encore du candida. Puis l'état clinique s'améliore.

La stérilisation des prélèvements est obtenue, et le 29/5 les antibiotiques et antifongiques sont arrêtés.

L'évolution ultérieure sera marquée par une bactériémie à pyocyanique nécessitant la reprise des antibiotiques transitoirement, et des problèmes nutritionnels importants.

La malade quittera enfin le service le 8 juillet ; aucune rechute de candidose.

Obs n° 4 - Madame BO...

Madame BO..., 69 ans, subit le 16/6 une gastrectomie totale pour cancer gastrique.

Une péritonite consécutive à un lachage de suture au niveau de l'anastomose oeso-jéjunale oblige à une réintervention le 24/6. Ce même jour la malade

est admise dans le service de réanimation pour insuffisance respiratoire post opératoire.

A l'entrée Madame BO... est placée sous assistance respiratoire et des prélèvements multiples sont effectués. Deux germes sont alors mis en évidence : SERRATIA et Candida Albicans.

Le Candida Albicans est retrouvé au niveau de l'oropharynx et des urines. 5 jours plus tard le germe pousse sur les prélèvements bronchiques, puis sur les prélèvements de plaie, mais jamais dans les hémocultures.

L'antibiothérapie utilise l'association d'ampicilline et de gentamycine exclusivement jusqu'au 15/7.

La persistance du syndrome infectieux et l'uroculture positive à Candida Albicans entraînent la prescription de 5 F-C par voie intra-veineuse à dose de 7,5 g par 24 heures et d'amphotéricine B per os (1,50 g par jour).

Le 17/7 la malade décède dans un tableau de choc septique.

Obs. n° 5 - Monsieur GU...

Monsieur GU... 54 ans entre dans le service le 1/8/75 pour surveillance post opératoire.

Opéré ce même jour pour un ampullome vaterien, il a subi :

- une duodéno-pancréatectomie sub totale ;
- une gastrectomie des 2/3 ;
- une splénectomie ;
- une cholécystectomie ;
- une hémicolectomie droite.

Dans ses antécédents on note : néphrectomie G, une hémiplégie.

A son arrivée dans le service le malade est mis aux antibiotiques : ampicilline, gentamycine.

Mais une fistule se constitue rapidement, des troubles psychiques apparaissent ainsi qu'une fièvre oscillante.

L'examen des prélèvements bactériologiques effectués à ce moment confirme la présence d'un candida (candida tropicalis dans oropharynx, iléostomie) et de germes variés (klebsiella pneumoniae, serratia dans hémocultures).

Le malade est alors mis à la 5 F-C IV, 7,50 g par jour, et à l'amphotéricine B per os (2 g par jour).

L'antibiothérapie est modifiée : tobramycine, colymicine en fonction des antibiogrammes. La 5 F-C est arrêtée au bout de 8 jours, l'amphotéricine B au bout de 15 jours ; (disparition du candida de tous les prélèvements).

L'antibiothérapie est conservée car *Serratia* et *Klebsiella* n'ont pas disparu.

Le 30/8 : accès de température, troubles psychiques et mise en évidence d'une candidose digestive (*candida tropicalis*).

8 jours de traitements à la 5 F-C IV (7,50 g par jour) suffisent à stériliser les prélèvements.

Mais l'état général de ce malade s'aggrave progressivement. De nouveaux prélèvements montrent la présence de candida dans les voies respiratoires. Le traitement antifongique est repris.

Mais le décès survient le 5/10/75.

Obs. n° 6 - Madame POI...

Madame POI... entre dans le service le 28/10/75 pour inondation bronchique au cours d'une intoxication barbiturique iatrogène.

Cette malade épileptique connue et traitée, a subi, le 3/10/75, une cholecystéctomie et réfection de l'angle de Hiss.

Le 27/10/75 en raison d'un état de mal comitial elle avait reçu de fortes doses de barbituriques.

A l'entrée un arrêt cardio respiratoire nécessite intubation et ventilation assistée. L'aspiration bronchique ramène une grande quantité de liquide gastrique. Le même jour un traitement antibiotique (ampicilline gentamycine) et corticoïdes est mis en route.

L'état respiratoire se dégrade progressivement. Le 8/11/75 un prélèvement bronchique fait au cours d'une fibroscopie montre la présence d'un candida albicans.

L'antibiothérapie est remplacée par 7,50 g de 5 F-C intra-veineuse mais les corticoïdes sont conservés.

L'évolution se fait inexorablement vers l'hypoxémie réfractaire. Le décès survient le 14/11/75. La culture de la sonde d'intubation reviendra stérile.

Obs. n° 7 - Madame BL...

Madame BL... entre dans le service le 25/10/75 pour insuffisance respiratoire post opératoire.

Cette malade porteuse d'une valvulopathie mitro-aortique, avec insuffisance cardiaque, était traitée pour une endocardite infectieuse avec ampicilline et gentamycine.

Dans les suites de cette infection, elle a présenté des douleurs abdominales évoquant la cholecystite aigüe.

L'intervention pratiquée le 25/10/75 montre une pancréatite nécrotico-hémorragique, et le chirurgien pratique une cholecystectomie et une cholédocotomie avec gastrojéjunostomie d'aspiration.

A l'entrée dans le service, la malade est intubée par voie nasale et ventilée. Le traitement antibiotique associe céphalosporine et gentamycine.

Le 30/10/75, les résultats des prélèvements effectués à l'entrée sont connus : présence de candida tropicalis dans le prélèvement vaginal et l'oropharynx. On ajoute alors 7,5 g de 5 F-C IV au traitement antibiotique. Cependant, l'état général de la malade s'aggrave progressivement ; des troubles de conscience apparaissent, sans doute dus à une encéphalopathie pancréatique.

Un état comateux s'installe et le 4/11, la malade décède dans un tableau de défaillance cardio-respiratoire aigüe. Aucun prélèvement bactériologique n'a été pratiqué à l'autopsie.

Obs. n° 8 - Madame TE...

Madame TE... entre dans le service le 19/9/75 pour insuffisance rénale et suspicion de pancréatite aigüe après sphinctérotomie.

Le remplissage vasculaire suffit à déclencher la diurèse, mais devant l'apparition d'un syndrome péritonéal franc, la malade est réopérée le 20/9. On découvre alors une entérite nécrosante et le chirurgien pratique une colectomie totale et une entérectomie sub-totale. Un traitement antibiotique est institué : ampicilline, gentamycine, puis lincocine, gentamycine, du fait d'une allergie à l'ampicilline.

L'état général de la malade reste précaire pendant 10 jours, puis semble s'améliorer. Mais le 8/10 nouvelle aggravation, avec syndrome infectieux majeur (clochers thermiques à 40°, troubles de conscience...).

Des hémocultures et des prélèvements au niveau des orifices naturels et des drainages chirurgicaux sont effectués et Madame TE... est mise immédiatement à 5 F-C IV (7,5 g par jour), fungizone IV.

Les résultats bactériologiques confirment la présence de candida albicans (hémocultures, tube digestif).

L'amphotéricine B est arrêtée le 16/10, et la 5 F-C le 23/10 : les prélèvements (hémocultures, orifices de drainage) sont stériles en candida.

Dans les suites, les problèmes infectieux persistent : l'isolement de germes multiples (pyocyanique, klebsiella) nous oblige à pratiquer une polyanthibiothérapie. Parallèlement, l'hyperalimentation parentérale améliore progressivement l'état de la malade, qui peut quitter le service le 30/11/75. Le problème de l'alimentation entérale reste à résoudre. Actuellement la malade est toujours perfusée par voie centrale, mais aucune rechute de candidose disséminée n'a été observée.

Obs. n° 9 - Madame CH...

Madame CH... entre dans le service pour insuffisance rénale post-opératoire, le 15/12/75.

Le 28/11/75, elle a subi, pour une tumeur de la voie biliaire principale, une cholecystectomie et une exérèse de la VBP avec hépaticojejunostomie terminolatérale sur angle en Y.

Depuis l'intervention, Madame CH... recevait une antibiothérapie importante : céphalosporine, gentamycine.

A l'entrée dans le service, la malade présente une insuffisance rénale par perte de sel (NA⁺ : 120 meq/l, urée 1,70 g/l).

Les prélèvements multiples effectués alors montrent la présence :

- d'un candida albicans dans les hémocultures et le drain de KEHR ;
- d'un E. coli (drain de KEHR, plaies opératoires).

Le traitement institué est : 5 F-C IV 7,5 g par jour, amphotéricine B IV et AMPICILLINE active sur l'E. coli.

L'insuffisance rénale est corrigée par la réanimation hydroélectrolytique et l'état général s'améliore.

Après 8 jours de traitement, les hémocultures et les prélèvements sont stériles.

La malade peut retourner dans le service de chirurgie le 27/12/75.

La 5 F-C (7,5 g) est poursuivie jusqu'au 31/12 par voie intra-veineuse, puis par voie orale (4 g par jour) jusqu'au 6/1/76. Madame CH... quitte alors le service, tous les prélèvements effectués sont stériles.

Obs. n° 10 - Madame LAN...

Madame LAN... entre dans le service le 22/12 pour perforation du sigmoïde survenue au cours d'une colonoscopie ; elle est en collapsus cardio vasculaire et présente un emphysème sous-cutané diffus.

L'intervention consiste en une extériorisation de la perforation.

L'état précaire de la malade, l'emphysème sous-cutané et médiastinal nécessitent la ventilation assistée. Une antibiothérapie massive est instituée (ampicilline 12 g - gentamycine 240 mg).

Mais devant la présence de candida dans le tube digestif et les urines on rajoute de la 5 F-C (7,5 g) intra-veineuse remplacée, au bout de 6 jours, par 4 g de 5 F-C par voie orale.

La stérilisation des prélèvements est obtenue et la 5 F-C est arrêtée au bout de 15 jours.

L'état clinique de la malade s'améliore rapidement. Madame LAN... part en convalescence à la fin du mois de janvier.

Elle décédera un mois plus tard d'une occlusion par bride.

Obs. n° 11 - Monsieur PA...

Monsieur PA... entre dans le service pour surveillance post-opératoire, le 8/2/76.

Opéré une première fois le 15/1/76 pour un ulcère perforé, il subit, le 6/2 une 2ème intervention pour hémorragie ulcéreuse : une gastroduodénectomie des 2/3 est pratiquée.

A l'entrée dans le service, le malade reçoit une antibiothérapie, associant ampicilline et gentamycine, nécessitée par une infection pulmonaire contractée dans les suites de la première intervention.

Les prélèvements effectués à l'entrée montrent la présence :

- de candida dans les selles, les crachats, la gorge,
- de pyocyanique et d'entérobacter dans les urines.

Le traitement institué est donc :

gentamycine, colimycine et 5 F-C per os (4 g).

Le 10/2, une fibroscopie est pratiquée : aspiration d'un bouchon muqueux ayant entraîné une atélectasie du lobe inférieur droit avec surinfection.

L'examen bactériologique confirme la présence du candida.

L'apyréxie est obtenue rapidement mais l'état général reste précaire : reprise alimentaire difficile, dégradation de l'état psychique, et le 24/2 le malade décède au cours d'un choc septique.

L'autopsie montre un énorme abcès du lobe moyen droit.

Obs. n° 12 - Madame BA...

Madame BA... entre dans le service le 16/1 pour syndrome infectieux rebelle aux traitements ATB, troubles digestifs et insuffisance rénale aigüe.

Une épuration extrarénale est pratiquée immédiatement puis, après hémocultures et prélèvements, une antibiothérapie est instituée (céphalosporine + gentamycine).

Les hémocultures montrent l'existence d'un staphylocoque doré.

La diurèse reprend progressivement et l'azotémie se normalise, une 2ème EER sera cependant nécessaire.

Le 27/1 la mise en évidence de candida albicans dans le tube digestif conduit à la prescription de 5 F-C par voie orale à la dose de 4 g par jour. Les résultats de nouveaux prélèvements entraînent une modification de l'antibiothérapie : colimycine, ampicilline.

Malgré cela l'état s'aggrave : survenue de troubles respiratoires imposant la ventilation assistée le 12/2.

Le 20/2 les antibiotiques et antifongiques sont arrêtés car les prélèvements stériles depuis le 5/2.

Le 21/2 décès par insuffisance cardiaque.

L'autopsie montrera une colite ulcéro membraneuse diffuse, avec abcès mycélien du colon.

Obs. n° 13 - Madame W...

Madame W... entre dans le service le 10/3/76 pour insuffisance respiratoire post opératoire.

Opérée pour un cancer invasif du vagin, Madame W... a subi :

- le 16/10/75 une néphrostomie bilatérale ;
- le 12/2/76 : une colpohystérectomie totale avec cystectomie, appendicectomie et mise en place d'un bricker.
- le 10/3/76 : reprise pour une occlusion du grêle par brides.

A l'entrée dans le service la malade est intubée par voie nasale et mise sous assistance respiratoire ; ce même jour un arrêt cardiaque est "récupéré" au prix d'un volet thoracique. Il existe en outre un syndrome infectieux majeur.

Depuis la première intervention la malade a reçu une antibiothérapie ininterrompue (bactrim, gentamycine, colimycine...), qui est poursuivie dans le service (association céphalosporine, gentamycine).

Les prélèvements et hémocultures pratiqués entre le 10 et le 13 mars mettent en évidence un candida albicans et une serratia.

Le 14/3 le catheter sous-clavier est remplacé et un traitement à la 5 F-C intra-veineuse 7,5 g par jour est entrepris. La gentamycine est poursuivie, la céphalosporine interrompue.

Dans les suites :

- aucune amélioration de l'état respiratoire ne se produit ;
- une insuffisance rénale s'installe progressivement, de même qu'un ictère par rétention (probablement par métastases hépatiques) ;
- le syndrome infectieux PERSISTE.

Le 29/3 de nouveaux prélèvements et en particulier les hémocultures montrent la persistance du candida albicans. La 5 F-C est donc arrêtée.

Pour raisons administratives la malade est mutée dans un autre service de réanimation ; l'antibiogramme pratiqué sur la souche de candida albicans confirmera la résistance à la 5 F-C.

Obs. n° 14 - Monsieur BO...

Monsieur BO... 39 ans arrive dans le service le 29/2/76 pour accident de la circulation survenu le 28/2/76. Il présente alors :

- un traumatisme crânien avec perte de connaissance immédiate ;
- des fractures de cotes avec volet thoracique, hémithorax droit, hémopneumothorax G. ;
- une hémiparésie G avec mydriase G qui régressent en 24 heures.

A l'entrée dans le service le malade est muni d'un drainage thoracique bilatéral ; il est intubé par voie nasale et mis sous V.A. Un traitement antibiotique, comprenant céphalosporine et gentamycine, est institué ce jour.

L'antibiothérapie sera modifiée le 10/3 en raison d'une allergie à la gentamycine et à la céphalosporine (test de Shelley positif). Le malade reçoit alors de la Vibramycine. Dans les suites, l'état de conscience s'améliore de même que l'état respiratoire : l'ablation du drain droit peut être réalisée le 3/3 et celle du drain gauche le 10/3, le malade étant extubé le 20/3.

Cependant, le 18/3 s'installent d'une part une réaction pancréatique avec ictère et hyperamylasémie à 600 UI, d'autre part un syndrome infectieux avec de grands clochers thermiques à 40°. Sur plusieurs hémocultures pratiquées alors, une seule individualise des levures. Mais les autres prélèvements, mises à part les coprocultures qui révèlent la présence de *torulopsis glabrata*, sont indemnes de levures.

A partir du 20/3, est institué un traitement à la 5 F-C sous forme injectable à la dose de 7,50 g par jour ; au bout de 3 jours, le relai est pris par la forme orale à la dose de 4 g par jour.

Le traitement antifongique est arrêté le 30/3, tous les prélèvements ne donnant plus lieu au développement de levures. Le malade quitte le service le 5/4/76 pour une maison de convalescence.

Obs. n° 15 - Madame FE...

Madame FE... dans les suites d'une hystérotomie pratiquée le 3/3/76 pour dystocie du col, présente un tableau abdominal aigu après un lavement. Une réintervention pratiquée le 10/3 met en évidence une triple perforation coecale traitée par sutures, iléotransversostomie et drainage. Simultanément est entreprise une antibiothérapie associant ampicilline et gentamycine.

Le 31/3, la présence d'un abcès sous phrénique et d'une pleurésie bilatérale impose une réintervention consistant en un drainage de cet abcès et une ponction évacuatrice des deux plèvres. Une insuffisance respiratoire aiguë, consécutive au geste opératoire, justifie l'admission de la malade dans le service de réanimation où une ventilation assistée s'avère indispensable.

L'antibiothérapie est alors modifiée, la gentamycine étant remplacé par la tobramycine.

La présence de *candida albicans*, retrouvée dans les prélèvements effectués au niveau des divers orifices naturels, conduit à l'administration de 5 F-C par voie veineuse à la dose de 7,5 g par 24 heures.

L'évolution est marquée par la survenue d'une réaction pancréatique et par la transformation de la pleurésie sérofibrineuse en pleurésie purulente enkystée.

Malgré cela l'état clinique s'améliore et l'extubation est réalisée le 7/4. Le 9/4, le traitement antifongique est arrêté. La mise en culture de la sonde urinaire à demeure, enlevée ce même jour, révèle la persistance de candida. De nouveaux prélèvements pratiqués le 12/4, montrent toujours la présence de levures.

Cependant en raison de l'état clinique très satisfaisant, le traitement antifongique n'est pas repris.

Les prélèvements effectués les 27 et 28/4 seront stériles.

Obs. n° 16 - Monsieur CO...

Monsieur CO... âgé de 70 ans entre dans le service le 29/4/76 pour surveillance post opératoire. Il a, en effet, subi la veille une néphrectomie gauche nécessitée par un hématome périrénal.

Le malade est un hypertendu, porteur d'une insuffisance rénale chronique modérée, mais dont l'aggravation brutale va nécessiter une EER le 2/5/76.

Le 3/5 la survenue d'importants troubles respiratoires (cyanose, encombrement pulmonaire) impose l'utilisation de la ventilation artificielle.

L'antibiothérapie à base d'ampicilline, commencée le 29/4 est modifiée le 7/5, le malade recevant alors du bactrim.

Des hémocultures pratiquées le 11/5 en raison de grands clochers thermiques à 40°, accompagnés de troubles de la conscience, montrent la présence de serratia et de candida albicans.

On institue donc le 13/5 un traitement antifongique à base de 5 F-C par voie intra-veineuse (à la dose de 7,5 g par jour) et de fungizone per os (à la dose de 1,5 g par jour), l'antibiothérapie est alors à nouveau modifiée, le bactrim cédant la place à de la gentamycine, elle même remplacée au bout d'une semaine par du chloramphénicol.

Le 17/5, on procède au remplacement de tous les cathéters (cathéter sous clavier et shunt de Scribner) si bien que dans les prélèvements du 24/5 on note l'absence de levures.

Le décès survient cependant dans un tableau de défaillance cardiaque globale.

Obs. n° 17 - Madame LE...

Madame LE..., 26 ans, obèse, est adressée dans le service de réanimation le 2/7/76 pour un syndrome péritonéal évoluant depuis 5 jours, dans les suites d'une lipectomie.

L'intervention chirurgicale pratiquée ce même jour, montre une perforation de la dernière anse iléale et la présence d'un abondant liquide purulent : des drainages multiples et une iléostomie latérale sont effectués.

Les suites immédiates sont marquées par une insuffisance respiratoire aigüe imposant la ventilation artificielle, un syndrome infectieux sévère (persistance pendant une dizaine de jours d'une température en plateau à 40°C), la constitution progressive de fistules digestives très importantes.

Les associations d'antibiotiques sont modifiées en fonction des résultats d'antibiogrammes répétés.

Dès l'entrée les prélèvements effectués au niveau des différents orifices naturels, ayant mis en évidence une candidose urogénitale et digestive, un traitement antifongique est instauré le 7/7 sous forme de 5 F-C à la dose de 7,5 g par 24 heures.

Une leucothombopénie apparaît avec :

- le 12/7 : 5 000 globules blancs dont 18 % de polynucléaires neutrophiles,
78 000 plaquettes ;
- le 19/7 : 4 300 globules blancs dont 74 % de polynucléaires neutrophiles
140 000 plaquettes ;
- le 22/7 : la numération formule sanguine est normalisée.

Le traitement par la 5 F-C poursuivi pendant toute cette période sera arrêté le 21/7, un peu hâtivement puisque des prélèvements effectués le 24/7 mettront en évidence la présence de candida albicans et de candida guilliermondi. Devant une nette amélioration de l'état clinique, depuis la reprise de l'alimentation antérale par sonde, le traitement antifongique par voie intra-veineuse n'est pas repris, seul persiste un traitement local par la mycostatine.

Le 28/7 Madame LE... est mutée dans un autre service de réanimation pour raison administrative. De nouveau prélèvements mettent toujours en évidence la présence de candida sans qu'aucun traitement spécifique ne soit institué ; malgré cela l'état général de la malade évolue favorablement.

IVe PARTIE

ETUDE ANALYTIQUE ET CRITIQUE

I - ETIOLOGIES ET TERRAIN

Notre étude a porté sur 17 malades atteints d'infection à levures traitée par la 5 FLUORO-CYTOSINE entre le 1er avril 1975 et le 1er août 1976.

A) AGE - SEXE

Les 17 malades traités représentant 4,9 % des malades hospitalisés dans le service durant la même période.

Parmi eux on trouve :

- 13 femmes soit 76 % des cas
- 4 hommes soit 24 % des cas.

Cette prédominance du sexe féminin, non expliquée, est constamment retrouvée dans la littérature.

L'âge des patients varie entre 25 et 70 ans (douze d'entre eux avaient plus de 50 ans). On considère à l'heure actuelle que l'âge, en lui-même, n'a plus d'influence sur la survenue d'une candidose mais que la notion de terrain est beaucoup plus importante.

B) TERRAIN

L'augmentation de la fréquence des candidoses, constatée par tous, est à rattacher :

- à l'extension des techniques de réanimation et aux "survies" plus ou moins artificielles de sujets en très mauvais état.
- à l'emploi au long cours et à fortes doses de divers médicaments : antibiotiques et corticoïdes en particulier.

Nos malades réunissaient toutes les conditions favorables à la survenue d'infections à levures.

1) Maladies chroniques

Dans les antécédents des sujets traités dans le service on retrouve :

- un diabète et une hyperthyroïdie
- 8 affections cardio-vasculaires : (insuffisance cardiaque, hypertension artérielle, artérite, infarctus ancien, hémiplégie)
- une insuffisance rénale chronique
- une insuffisance respiratoire
- 5 maladies cancéreuses : UTZ rapporte que 30 % des candidoses ont été observées chez des cancéreux.

2) Motif de l'admission en unité de soins intensifs

La chirurgie digestive domine puisqu'on compte :

- 13 opérés digestifs
- une néphrectomie
- un polytraumatisé
- une colite chronique
- un syndrome de Mendelson

La nette prédominance des opérés digestifs tient en partie au mode de recrutement du service, mais aussi au fait qu'il s'agit d'une chirurgie dite "lourde", constituant un terrain favorable à la survenue de complications.

C'est une chirurgie :

* délabrante :

- 4 colectomies totales
- 3 gastrectomies
- une duodénopancréatectomie
- une gastrojéjunostomie
- deux iléostomies.

* parfois pratiquée en urgence :

donc sur des sujets non préparés et de ce fait très sensibles aux infections post opératoires.

* souvent compliquée :

- de fistules : 8 fistules pancréatiques, biliaires, digestives hautes ou basses.
- de poussées de pancréatites biologiquement confirmées : 5 cas.

L'existence de grands délabrements digestifs et de leurs complications est un facteur favorable à la pénétration et à la prolifération des levures : on connaît, en effet, l'action fongicide des sécrétions gastriques, pancréatiques et biliaires (36.- 51 - 52) et l'action bactéricide de la flore colique.

Cette chirurgie digestive, souvent compliquée, s'accompagne dans la majorité des cas d'alimentation parentérale au long cours (3), au moyen de cathéters veineux en polythène placés dans un gros tronc veineux (jugulaire interne ou veine sous-clavière) : or on connaît bien à l'heure actuelle les complications septicémiques liées aux perfusions veineuses (41) et l'affinité des levures pour le matériau constituant les cathéters.

L'alimentation parentérale est assurée souvent au prix d'une hyperglycémie artificielle, favorable à la prolifération des levures. (11 de nos malades avaient une glycémie supérieure ou égale à 2 g).

L'absence d'alimentation orale est aussi probablement en cause : la mise au repos de l'intestin et les antibiotiques modifient la qualité de la muqueuse et des sécrétions intestinales et induisent certaines carences vitaminiques (vitamines B) qui favorisent la prolifération des levures (26).

3) Matériaux utilisés

La présence de "matériel étranger", déjà évoquée à propos des cathéters veineux, est constante chez des sujets en réanimation. Elle réalise un point d'appel pour l'infection et un foyer de dissémination.

Il nous a parut utile de résumer nos résultats dans le tableau suivant :

TABLEAU n° 3

Type de matériel utilisé	Nombre de cas	Nombre de cas où sa culture fut positive
Cathéters veineux en polythène	17	6 : Obs n° 2, 3, 8, 9, 13, 16
Shunts artéro-veineux type SCRIBNER	3 Obs n° 2, 12, 16	2 : Obs n° 2, 16
Sonde urinaire à demeure	17	12 : Obs n° 1, 2, 3, 4, 5, 7, 9, 10, 11, 15, 16, 17
Sonde d'intubation nasale	12	7 Obs n° 2, 3, 4, 7, 15, 16, 17

Presque tous nos malades étaient en outre porteurs de drains abdominaux et / ou thoraciques, de tuiles, de drains de KEHR et d'appareillage divers.

Enfin, le retrait du matériel "responsable" de la candidose, préconisé par tous les auteurs comme geste thérapeutique essentiel n'est, malheureusement, pas toujours possible. Si les sondes urinaires à demeure furent changées régulièrement, ainsi que les cathéters veineux lors d'hémocultures positives, il n'en fut pas de même pour les sondes d'intubation nasale (il est délicat d'extuber puis de réintuber un malade surtout dans un milieu déjà infecté qu'est l'oropharynx) ou pour le matériel de drainage.

4) Médicaments utilisés

* La Polyantibiothérapie

Elle est à juste titre mise en cause. On connaît bien la puissance bactéricide de la flore colique, et les antibiotiques oraux ou parentéraux, en supprimant électivement une partie de cette flore saprophyte, favorisent la prolifération des levures et leur résorption par le tractus intestinal. (25 - 36 - 76).

Les antibiotiques utilisés : TABLEAU n° 4

ANTIBIOTIQUES UTILISES	Nombre de cas
GENTAMYCINE	15
AMPICILLINE	14
CEPHALOSPORINE	6
PENICILLINE	3
LINCOMYCINE	2
KANAMYCINE	2
COLIMYCINE	1
TERRAMYCINE	1
SULFAMIDES	1
CYCLINES	1

Ces antibiotiques étaient prescrits en association (2 ou 3 antibiotiques associés) et à des doses élevées en raison du type de chirurgie pratiquée et de la notion d'urgence. La durée des traitements précédant l'apparition d'une infection à levure, varie de 3 à 6 semaines en moyenne, les délais extrêmes étant 6 et 90 jours.

* Les autres thérapeutiques

Aucun de nos malades n'a reçu d'Immunosuppresseurs et les corticoïdes ne furent utilisés qu'une seule fois (solumédrol dans l'obs. n° 6).

II - PORTES D'ENTREE ET TYPE DES LEVURES

Sur ce terrain prédisposé, il nous a paru intéressant de rechercher "les différentes portes d'entrée" des levures.

A) LES PORTES D'ENTREES

1) Contamination à partir des dispositifs intra-veineux

La septicémie fongique est l'une des complications les plus classiques de l'alimentation parentérale (3 - 13), par suite de la contamination des cathéters intra-veineux par des levures (36).

Dans les observations n° 8 et 13 : nous avons pratiqué des hémocultures en raison d'un tableau clinique évocateur. Ces hémocultures montrèrent la présence de levures dans le sang (levures du genre candida).

Il n'existait pas alors d'autres localisations du candida, seule la culture des cathéters veineux de perfusion montra la présence de candida. Dans ces 2 observations la responsabilité de la candidose semble donc incomber aux cathéters veineux seuls.

En revanche dans les observations n° 2 - 3 - 9- 13- 16, différents foyers de localisations du candida furent retrouvés dans les antécédents de ces malades chez lesquels les hémocultures et les cultures des cathéters montrèrent du candida.

2) Contamination à partir du tube digestif

Chez l'homme, ce sont les extrémités de l'appareil digestif (bouche et rectum) qui sont les plus sujettes à l'hébergement des levures facilement repérables. Dans le tube digestif, la persorption est maxima au niveau du jéjunum, mais c'est également le lieu de plus faible concentration fongiques chez le primate (36 - 69).

Dans les observations n° 2, 1, 16 la présence de candida est mise en évidence au niveau du seul tube digestif, 1 à 3 semaines avant l'apparition d'un

tableau clinique évocateur et d'hémocultures positives : le tube digestif semble donc bien avoir été le foyer d'hébergement à partir duquel s'est faite la dissémination des levures.

3) Contamination à partir de l'appareil respiratoire

Bien que l'appareil respiratoire fut longtemps considéré comme une voie d'invasion largement ouverte aux levures, sa mise en cause comme foyer initial, d'une infection fongique généralisée a été rarement prouvée.

Dans notre étude on a retrouvé, de façon isolée, du candida au cours d'un seul prélèvement bronchique (observation n° 6) : prélèvement fait au cours d'une fibroscopie par la sonde d'intubation.

4) Contamination à partir de l'appareil urinaire

Les voies urinaires ont été longtemps soupçonnées de favoriser l'entrée des levures dans l'organisme. Mais actuellement on pense que c'est presque entièrement par ensemencement hématogène, à partir d'un foyer infectieux éloigné, ou par contamination puis migration rétrograde le long d'une sonde urinaire à demeure que les levures atteignent l'urine.

Dans notre étude tous les malades avaient une sonde urinaire à demeure et une candidurie fut observée chez 13 d'entre eux (observations n° 1, 2, 3, 4, 5, 7, 9, 10, 11, 14, 15, 16, 17) ; mais la découverte de la candidurie a été précédée, pour 6 d'entre eux (observations n° 1, 2, 3, 9, 14, 16), de la mise en évidence de différents foyers de localisations des levures avec hémocultures positives à candida ; ce qui confirmerait l'ensemencement secondaire des voies urinaires.

5) Contamination à partir des fistules digestives et des drains

Ce type de contamination fut vérifié 2 fois :

- Dans l'observation n° 9 : la constatation d'hémocultures positives a été précédée de la mise en évidence de candida au niveau du drain de KEHR uniquement.
- Dans l'observation n° 3 : la constatation d'hémocultures positives a été précédée de la mise en évidence de candida au niveau d'une fistule pancréatique externe appareillée, sans autres localisations.

6) Origines imprécisées

Dans 8 cas (obs. n° 4, 5, 7, 10, 11, 12, 15, 17) il fut difficile de trouver l'origine exacte de la candidose. Les malades étaient, à leur arrivée dans le service, porteurs de candida au niveau de différents foyers :

- digestifs : bouche, rectum, selles
- urinaire : urine et sonde à demeure
- bronchique : à noter qu'il s'agissait de cultures de sondes d'intubation qui, lors de l'ablation, cheminent dans l'oropharynx.

Chez tous ces malades, aux antécédents non connus, le foyer d'hébergement des levures, à partir duquel s'est faite la colonisation fongique, pourrait être soit digestif, soit urinaire, à partir de la sonde à demeure.

B) TYPE DE CANDIDA ET ASSOCIATION BACTERIENNE

1) Le type de candida

Nous avons retrouvé essentiellement des levures du genre candida :

TABLEAU n° 5

TYPE DE LEVURE	NOMBRE DE CAS
CANDIDA ALBICANS	15
CANDIDA TROPICALIS	2
CANDIDA KRUSEI	1
CANDIDA GUILLERMONDII	1
TORULOPSIS GLABRATA	1

Ces "statistiques" ne diffèrent pas de publications antérieures où les levures du genre "candida" sont, en EUROPE, responsables de la majorité des septicémies à levures.

2) Associations à d'autres germes

Les infections à levures, du fait du terrain sur lequel elles se greffent, sont souvent accompagnées d'infections bactériennes (26) :

TABLEAU n° 6

Germes en cause	Hémoculture	Uroculture
SERRATIA	2 cas	7 cas
ESCHERICHIA COLI	1 cas	2 cas
Bacille PYOCYANIQUE	1 cas	4 cas
STAPHYLOCOQUE DORE	1 cas	
KLEBSIELLA pneumoniae		6 cas
STREPTOCOQUE D		3 cas

L'existence d'infections bactériennes concomittantes complique le traitement : il n'est pas possible de supprimer l'antibiothérapie bien qu'elle ait un rôle dans la gênèse des infections à levures.

L'arrêt de toute antibiothérapie ne fut fait que dans un seul cas : obs. n° 1.

C) DISCUSSION

Si nous nous référons à la définition de Babinet et Jaillon (4) nos malades présentaient tous une candidose disséminée.

Dans 8 cas il y eut septicémie :

- 7 malades ont eu des hémocultures positives à plusieurs reprises (obs. n° 1, 2, 3, 8, 9, 13, 16), associées à des localisations "périphériques". Dans un seul cas, il existait en outre une localisation viscérale profonde (obs. n° 1) : nodule mycotique au fond d'oeil.

- 1 seul malade n'a eu qu'une hémoculture positive avec apparition secondaire d'une localisation urinaire (obs. n° 14).

Dans les autres cas, les hémocultures restèrent négatives ; il existait de multiples foyers périphériques, (accessible aux prélèvements) et nous n'avons la preuve de l'existence de foyers de candidose viscérale profonde que dans un cas (obs. n° 12) où l'autopsie montra un abcès mycélien du colon.

L'évolution de l'infection fut toujours brève avec une thérapeutique qui n'a jamais excédé 20 jours, ce qui laisse penser qu'il n'existait pas (hormis dans les obs. n° 1, 12) de localisations viscérales profondes. Malheureusement aucune vérification ne put être pratiquée.

III - SIGNES CLINIQUES

Nous ne reviendrons pas dans ce chapitre sur la symptomatologie des septicémies à levure bien décrite et bien connue (26). Nous insisterons tout particulièrement sur 2 points qui nous permirent, surtout dans les dernières observations, d'orienter le diagnostic et de commencer un traitement antifongique avant même la réception des résultats des divers prélèvements bactériologiques effectués.

1) Le syndrome infectieux

Le signe le plus important fut l'aggravation d'un syndrome infectieux, jusque là bien contrôlé par l'antibiothérapie, avec des clochers fébriles supérieurs à 40° et accompagnés d'altération de l'état général plus marquée que dans les septicémies bactériennes.

2) Les troubles psychiques

Des troubles psychiques importants à type d'agitation et de bouffées délirantes, accompagnant le syndrome infectieux, contribuèrent à l'altération de l'état général du patient. Aucun électro-encéphalogramme ne fut pratiqué, ni ponction lombaire ; mais ces troubles régressèrent très rapidement après traitement.

3) Mais dans la majorité des cas

Ce furent les prélèvements systématiques effectués soit à l'arrivée du malade, soit au cours de son séjour au service de soins intensifs qui firent le diagnostic.

La mise en relief de ces points est intéressante car elle explique notre attitude thérapeutique.

L'importance des signes fonctionnels observés lors du passage sanguin de la levure nous permit de débiter rapidement le traitement ; alors que l'absence de signes cliniques, malgré l'existence de foyers de localisation périphériques, nous fit commencer le traitement à la réception des résultats des prélèvements pratiqués de façon régulière chez ces malades prédisposés.

IV - TRAITEMENT

A) LES MEDICAMENTS UTILISES

1) 5 Fluoro-cytosine (5 F-C)

- Dans 15 cas nous avons utilisé la 5 F-C par voie I.V. relayée 3 fois (obs. n° 1, 10, 15) par la voie orale. Les doses ont été de 7,50 g par jour soit 3 flacons répartis sur 24 heures et à passer chacun en 1 heure et demie.

- Dans 2 cas nous avons utilisé la 5 F-C d'emblée par voie orale (obs. n° 11, 12). Les doses ont été de 4 g de Flycytosine par jour.

2) Antifongiques polyéniques

- L'amphotéricine B par voie intra-veineuse fut associée 3 fois à la 5 F-C (obs. n° 3, 8, 9) : posologie progressive jusqu'à la dose efficace soit 50 mg tous les 2 jours.

- L'amphotéricine B par voie orale fut associée 4 fois à la 5 F-C (obs. n° 1, 4, 5, 16) : posologie de 1,50 g par 24 heures.

- La nystatine (obs. n° 2) à la dose de 600 000 unités par 24 heures.

- Dans la plupart des cas, des soins de bouche à la nystatine furent pratiqués.

3) Doses

Les doses administrées ont toujours été les mêmes quel que fut le malade. En aucun cas il ne fut administré de dose unitaire après épuration extra rénale (obs. n° 2, 12, 16) et les doses ne furent pas diminuées lorsque la cléarence de la créatinine fut inférieure à 30 ml/mm (obs. n° 8, 13). Mais il faut noter que dans ces 5 cas il s'agissait d'insuffisance rénale aigüe à diurèse conservée.

4) Durée du traitement

Elle fut en moyenne de 15 jours, mais dans 2 cas (obs. n° 4, 7) il n'y eut que 3 jours de traitement du fait du décès des malades.

B LES GESTES COMPLEMENTAIRES

Ils ont consisté en l'ablation du matériel présumé responsable de la dissémination des levures. Il est probable que le simple retrait de ce matériel dans bons nombres de cas aurait été suffisant.

C CONDUITE DU TRAITEMENT

Notre attitude thérapeutique fut guidée :

- par les résultats des prélèvements bactériologiques.
- par l'état clinique du sujet.

13 de nos malades étaient, à leur entrées dans le service, porteurs de foyers d'hébergement de levures : ce furent les prélèvements systématiques effectués à leur arrivée qui permirent le diagnostic. Le traitement ne fut commencé que 5 jours plus tard (délai correspondant à la réception des résultats).

Dans un cas (obs. n° 4) : l'importance de l'infection bactérienne nous fit négliger, peut être à tort, le candida et le traitement antifongique fut commencé tardivement (3 jours avant le décès de la malade).

Dans les observations n° 5, 8, 14, 16 : les patients étaient, à leur arrivée dans le service, indemnes de toute infection à levures (prélèvements d'entrée stériles).

L'apparition de signes cliniques évocateurs nous permit de commencer le traitement antifongique dès que les prélèvements bactériologiques furent effectués : donc avant la réception des résultats qui nous confirmèrent par la suite le diagnostic.

De même que la mise en route du traitement, son arrêt fut décidé :

- sur les résultats bactériologiques
- sur l'amélioration de l'état clinique du malade.

D) RESULTATS

1) Résultats favorables

Ils ont été enregistrés dans 10 cas (obs. n° 1, 2, 3, 6, 9, 10, 11, 12, 14, 16) où nous avons constaté la stérilisation des hémocultures (lorsqu'elles étaient positives : obs. n° 1, 2, 3, 9, 14, 16) et des foyers de localisation périphériques. Les décès secondaires enregistrés sont imputables à des complications directement liées à la maladie initiale (obs. n° 2, 6, 11, 12, 16).

Il faut noter que la 5 F-C fut associée 5 fois à un antifongique polyénique lorsque les hémocultures étaient positives (obs. n° 1, 2, 3, 9, 16)

2) Dans 2 cas (obs. n° 4 et 7)

Il n'a pas été possible de contrôler l'efficacité du traitement du fait du décès des malades.

3) Persistance des levures après traitement

- Dans l'observation n° 8 : on associa à la 5 F-C de l'amphotéricine B par voie intra-veineuse car les hémocultures étaient positives. S'il y eut stérilisation des hémocultures, en revanche les levures persistèrent au niveau des différents foyers de localisations périphériques.
- Dans les observations n° 15 et 17 : il y eut persistance des levures dans tous les foyers périphériques après traitement à la 5 F-C intra-veineuse. Les hémocultures n'avaient jamais été retrouvées positives.

- Dans ces 3 cas, le traitement antifongique ne fut pas repris car il y eut une nette amélioration de l'état général des malades et la reprise de l'alimentation entérale. Cette amélioration du terrain permit au malade de lutter efficacement contre une éventuelle aggravation de la mycose (aucune hémoculture positive ne fut enregistrée dans ces 3 cas et ce après une survie de plusieurs mois).

4) Résistance au traitement

On n'enregistra qu'un seul cas de résistance bactériologiquement prouvé dans l'obs. n° 13.

5) Rechute après traitement

Il s'agit de l'obs. n° 5, un premier traitement à la 5 F-C intra-veineuse associée à l'amphotéricine B per os stérilisa les différents foyers de localisation des levures. Mais un mois plus tard, du candida fut à nouveau mis en évidence dans les voies respiratoires et le malade décéda non guéri de son infection à levure malgré la reprise du traitement.

Nous avons résumé dans un tableau les résultats du traitement antifongique : TABLEAU n° 7

V - INTERET DE LA 5 F-C INTRA-VEINEUSE

A) MODE D'UTILISATION

Nous avons tout au long de notre étude utilisé surtout la forme intra-veineuse de la 5 F-C car :

- Dans la plupart des cas la voie orale n'était pas possible : il s'agissait d'opérés digestifs, souvent compliqués, avec alimentation parentérale prolongée.
- Dans les autres cas il ne s'agissait pas d'opérés digestifs, mais des sujets en très mauvais état général, chez lesquels, même si la voie orale était possible, la prise de 8 à 16 comprimés de 5 F-C par 24 heures représentait une difficulté supplémentaire.

B) MANIABILITE DE LA 5 F-C

L'utilisation de la 5 F-C ne nous a pas posé de problèmes majeurs :

- la quantité de liquide perfusé (750 cc de sérum physiologique) était comptée dans le bilan hydrique journalier du malade, la quantité de sel apportée (6,75 g) n'a pas entraîné de désordres électrolytiques.
- les doses de 5 F-C n'ont pas été modifiées chez les sujets hémodialysés ou lorsque la clairance de la créatinine était basse : il ne fut alors jamais enregistré de signes de surdosage (il faut noter qu'il s'agissait d'insuffisance rénale aigüe à diurèse conservée).

C) TOLERANCE

Les manifestations d'intolérance décrites habituellement sont de nature digestive, allergique, hématologique et hépatique. Nous n'en avons que très peu retrouvées.

1) Troubles digestifs

Nous n'avons pas observé de troubles digestifs sans doute à cause du type du malade auxquels on s'adressait. L'existence de troubles digestifs antérieurs, nous fit préférer la voie intra-veineuse, même lorsque la voie orale était possible : dans ces cas nous n'avons pas noté d'aggravation de ces troubles.

2) Allergie

Aucune manifestation d'ordre allergique nous obligeant à interrompre le traitement, ne fut observée.

3) Manifestations hématologiques

Des contrôles sanguins ont été pratiqués avant, pendant et après le traitement antifongique. Des troubles furent observés dans un seul cas : l'observation n° 17. La malade âgée de 26 ans, présentait à son arrivée dans le service différents foyers de localisation des levures. Le traitement à la 5 F-C IV fut commencé le 7/7 et interrompu le 21/7.

Nous avons résumé dans un tableau l'évolution de la numération globulaire et de la formule sanguine au cours du traitement.

TABLEAU n° 8

Date	Plaquettes	Globules blancs	Polynucléaires	Lymphocytes
6/7	148 000	8 000	80 %	80 %
12/7	55 000	5 000	18 %	
19/7	140 000	4 300	74 % avec prédominance de forme jeunes	
22/7		7 600	60 % avec nombreux métamyélocytes	
28/7	150 000	11 000	70 %	

Nous avons donc constaté une leucothrombopénie entre le 12 et le 19 juillet.

L'arrêt du traitement à la 5 F-C fut discuté, mais devant l'importance de la colonisation fongique il ne fut pas retenu ; le traitement fut donc continué jusqu'au 21/7 et malgré cela les examens du 19/7 nous montre que la moelle avait commencé à régénérer. On ne peut affirmer que la 5 F-C soit exclusivement à l'origine de l'insuffisance médullaire, d'autant plus qu'il s'agissait d'une malade très infectée présentant des décharges bactériémiques itératives.

4) Manifestations hépatiques

Nous avons régulièrement pratiqué des bilans hépatiques, nous n'avons jamais observé de modification des taux des transaminases, des phosphatases alcalines ni de signes fonctionnels d'atteinte hépatique.

D) CONCLUSION

- Un traitement à la 5 F-C fut donc entrepris chez tous nos malades présentant des foyers de localisation des levures, avec ou sans hémocultures positives. Ce traitement fut bien toléré et efficace dans la majorité des cas.

- Un antifongique polyémique fut associé au traitement chaque fois que les hémocultures étaient positives. Les résultats ont été satisfaisants et

semblent prouver la synergie d'action de la 5 F-C et des antifongiques polyémiques dont les doses ont été réduites.

- L'arrêt du traitement fut quelquefois peut être un peu rapide. Mais cela nous montra que, si la 5 F-C n'avait pas toujours permis l'éradication des foyers de localisation des levures, elle avait empêché une aggravation de la candidose, en attendant l'amélioration des défenses du malade.

- Il faut noter l'intérêt du dépistage systématique des candidose chez tous les malades dont le terrain est favorable au développement fongique (présence de cathéters veineux de perfusion, mauvais état général, maladie digestive grave). Dans ces cas la 5 F-C nous a paru intéressante dès que les examens bactériologiques mettent en évidence une colonisation fongique importante.

TABLEAU N° 7

Obs.	Localisation des levures	Hémocultures	Traitement anti-fongique	Durée	Résultat du traitement	Evolution à long terme
n° 1	- Urinaire - Digestive - Plaies opératoires, tuiles	+	- 5 Fluoro-cytosine IV puis per os - Amphotéricine B per os	11 j 18 j	Stérilisation de tous les prélèvements	Favorable
n° 2	- Urinaire et digestive - Voies respiratoires - Gynécologique	+	- 5 F-C IV - Nystatine per os	9 j	Stérilisation des prélèvements	Décès secondaire par infection intercurrente
n° 3	- Urinaire et digestive - Voies respiratoires - Gynécologique - Tuiles, drains	+	- 5 F-C IV - Amphotéricine B IV	13 j	Stérilisation de tous les prélèvements	Favorable
n° 4	- Urinaire - Voies respiratoires - Gynécologique - Tuiles, drains	-	- 5 F-C IV - Amphotéricine B per os	3 j	Non contrôlé	Décès
n° 5	- Urinaire - Tuiles, drains - Plaque opératoire - Digestive	-	- 5 F-C IV - Amphotéricine B per os	7 j 12 j	Stérilisation des prélèvements	Rechute et décès
n° 6	- Voies respiratoires	-	- 5 F-C IV	6 j	Stérilisation des prélèvements	Décès par insuffisance respiratoire aigüe
n° 7	- Urinaire - Digestive - Gynécologique	-	- 5 F-C IV	4 j	Non contrôlé	Décès
n° 8	- Digestive - Gynécologique	+	- 5 F-C IV - Amphotéricine B IV	15 j	Stérilisation des hémocultures Persistance des levures dans le tube digestif	Favorable

Obs.	Localisation des levures	Hémocultures	Traitement anti-fongique	Durée	Résultat du traitement	Evolution à long terme
n° 9	- Digestive et urinaire - Gynécologique - Tuiles, drains - Plaie opératoire	+	- 5 F-C IV - Amphotéricine B IV	10 j 10 j	Stérilisation de tous les prélèvements	Favorable
n° 10	- Urinaire - Digestive - Gynécologique	-	- 5 F-C IV puis per os	17 j	Stérilisation de tous les prélèvements	Favorable
n° 11	- Urinaire - Digestive - Voies respiratoires	-	- 5 F-C per os	16 j	Stérilisation de tous les prélèvements	Décès secondaire par infection intercurrente
n° 12	- Urinaire - Abscès mycélieu du colon	-	- 5 F-C per os	14 j	Stérilisation de tous les prélèvements	Décès arrêt cardio circulatoire
n° 13	- Digestive	+	- 5 F-C IV	17 j	Résistance à la 5 F-C	Favorable
n° 14	- Digestive - Urinaire	+	- 5 F-C IV puis per os	10 j	Stérilisation de tous les prélèvements	Favorable
n° 15	- Digestive - Gynécologique - Voies respiratoires - Tuiles, plaie opératoire	-	- 5 F-C IV	10 j	Persistance du candida dans tous les prélèvements	Favorable
n° 16	- Digestive - Urinaire - Voies respiratoires	+	- 5 F-C IV - Amphotéricine B per os	18 j 7 j	Stérilisation de tous les prélèvements	Décès par défaillance cardio-circulatoire
n° 17	- Digestive et urinaire - Gynécologiques - Tuiles, drains, plaie opératoire	-	- 5 F-C IV	15 j	Persistance du candida dans tous les prélèvements	Décès par complication hémorragique

CONCLUSIONS

Nous rapportons dans cette étude 17 cas de candidose disséminée traitée par la 5 Fluoro-cytosine.

La voie intra-veineuse fut utilisée initialement (à l'exception de 2 cas) à la dose de 7,5 g par 24 heures, en association avec un antifongique polyénique lorsque les hémocultures étaient positives. Le relais thérapeutique per os s'est effectué dès que l'alimentation orale fut possible.

Ce traitement fut institué soit sur les signes cliniques confirmés par la bactériologie, soit sur les seuls examens bacétériologiques. Pour ces malades on note :

- 10 guérisons confirmées par la bactériologie
- 3 échecs : persistance des levures après 3 semaines de traitement
- 1 rechute, 1 mois après l'arrêt du traitement
- 2 décès en cours de traitement (décès rapportés à l'affection initiale).

Ainsi, lorsque la voie entérale n'est pas utilisable chez des sujets dont le terrain paraît favorable à l'invasion candidique ou chez des sujets déjà porteurs de foyers de localisation des levures, la 5 F-C par voie intra-veineuse paraît intéressante pour empêcher la dissémination des levures et la création de foyers profonds. Mais il ne faut pas en faire "un antifongique de couverture" systématique en réanimation ; elle ne sera utilisée que lorsque les risques seront importants, d'où la nécessité d'une surveillance mycologique étroite chez ces malades, même en l'absence de signes cliniques évidents.

Sur le plan général, nous avons constaté la facilité d'emploi et l'excellente tolérance de la 5 F-C. Son utilisation a permis de réduire considérablement les doses et la durée du traitement classique par l'Amphotéricine B, dont les effets secondaires peuvent aboutir à l'arrêt thérapeutique en l'absence même de guérison.

Vu, Le Directeur de l'U.E.R. Sud-Ouest Le Président de la Thèse

J. NORMAND

R. DELEUZE

Vu et Permis d'Imprimer

LYON, le 3 Février 1977

Le Président de l'Université Claude Bernard
Président du Comité de Coordination des
Etudes Médicales

D. GERMAIN

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ACARD J.F. - SICARD D.
Chimiothérapie des mycoses profondes.
Rev. du Prat., 1968, 18, 2965-71.

- 2 - ARAI T.
Search of newer antifungal agents on the basis of action mechanism.
Proc. 8 th. Intern. Cong. Chemotherapy, 1973, 423.

- 3 - ASHCRAFT K.W. - LEAPE L.L.
Candida sepsis complicating parenteral feeding.
J.A.M.A., 1970, 212, 454-56.

- 4 - BABINET P. - JAILLON P.
Candidoses disséminées de l'adulte en réanimation.
Goulon et Rapin - Réanimation et Médecine d'urgence - Masson et Cie -
(Edit.), Paris, 1972, 215-45.

- 5 - BASSET A. - BASSET M. - LIAUTAUD B.
Environnement fongique.
Bull. Soc. Franç. Mycol. Méd., 1970, 18, 16-17.

- 6 - BASTIN R. - SICARD D.
Septicémies et endocardites à levures et à aspergillus.
Rev. du Prat., 1968, 18, 2927-37.

- 7 - BEINE J.P. - MONTIE M. - VANDEPITTE J.
Cryptococcal meningo-encephalitis and 5 Fluorocytosine.
Brit. Med. J., 1971, 2, 5, 743, 107.

- 8 - BERNARD J. - MATHE G. - DROUHET E.
Infection à Candida au cours des hémopathies décompensées et leur traitement par la Nystatine.
Le Sang, 1955, 26, 491-93.

- 8 bis - BENNETT J.E.
Therapy of cryptococcal meningitis with 5 F-C.
10ème Congrès inter-scientifique sur les agents microbiens et la chimio-
thérapie - CHICAGO, 1970, 10, 18-21.

- 9 - BLOCK E.R. - BENNETT J.E.
Pharmacological studies with 5 F.C.
Antimicrobial agents and Chemoth  rapie, 1972, 1, 476-82.
- 9 bis - BLOCK E.R. - BENNETT J.E.
Clinical and pharmacological studies with 5 F-C.
Clin. Res., 1972, 3, 525.
- 10 - BOGEN E. - KESSEL J.
Monilia Meningitis.
Arch. Path., 1937, 23, 909.
- 11 - BORDERON J.C. - DROUHET E. - BOULARD P. - COMBESCOT Ch.
Environnement fongique et infections à Candida Albicans dans une collectivité de prématurés.
Bull. Soc. Franç. Mycol. Med., 1970, 18, 19-21.
- 11 bis - BOULETREAU
LYON IAR - Enseignement post universitaire, 1972-73, p. 52-70.
- 12 - BOURDAIS A. - GILLY R. - DUCROT P. - BRISOU B. - JOLY R.
Septicémie    Candida en réanimation à propos de 11 observations.
Corse Médit. Méd., 1972, 223, 44-71.
- 13 - BRENNAN M.F. - GOLDMAN M.H. - O'CONNELL R.C. - KUNDSIN R.B. - MOORE F.D.
Prolonged parentéral alimentation : candida growth and the prevention of candidemia by amphotericin instillation.
Ann. Surg., 1972, 176, 265-272.
- 14 - BUTTNER D.W. - MATTHIESSEN B.
Gelingen lebende hefezellen beingesmuden regel massig ans dem daem lumen in die Bl  tbahn.
Mycosen, 1969, 12, 387 - 390.
- 15 - CARA-BURTON M. - LOBJOIT K. - MEISSONIER F. - ORTEGA D.
A propos d'un cas de candidose pulmonaire.
Ann. Anesth. franç., 1974, 3, 239-241.

- 16 - CARTWRIGHT R.Y. - SHALDON C. - HALL B.H.
Urinary candidiasis after renal transplantations.
Brit. Med. J., 1972, 2, 351.
- 17 - CHAPTA J. et Coll.
Septicémies et septicopyohémies à levures (*Candida Albicans*).
Montpellier Méd., 1963, Juillet, 64-65.
- 18 - DAVIES R.R. - REEVES D.S.
5 Fluorocytosine and urinary candidiasis.
Brit. Med. J., 1971, 1, 577.
- 19 - DENNIS D.L. - PETERSON C.G. - MILLER M.J.
Candida septicemia.
Surg. Gynécol. Obst., 1964, 119, 520-530.
- 20 - DESTAING F.
Les septicémies à *Candida*.
Med. Int., 1974, 9, 15-20.
- 21 - DROUHET E.
Pathologie mycosique et chimiothérapie actuelle des mycoses profondes
à champignons opportunistes.
Symposium Flucytosine - Neuilly - 1973.
- 22 - DROUHET E.
Yeasts septicemia and endocarditis . Mycological, immunological and
therapeutical aspects.
Antoni V. Leewenhoek, 1969, 35, supp. E 15 - E 16.
- 23 - DROUHET E. - MERCIER-SOUCY L. - MONTPLAISIR S.
Sensibilité et résistance de différentes espèces de *Candida* à la
5 fluorocytosine et 5 fluoro-uracile.
Bull. Soc. Franç. Mycol. Med., 1973, 2, 135-8.
- 23 bis - DROUHET E. - MERCIER-SOUCY L. - MONTPLAISIR S.
Etude de l'incorporation des 5 F.P. radioactives chez les candida.
Mécanisme de résistance à la 5 F.C.
C.R. Acad. Sc., Série D, 1974, 278, 715-718.

24 - DROUHET E. - VIEU M.

Biologie des infections à candida. Diagnostic de laboratoire (étude de 342 souches de candida isolées de prélèvements pathologiques).

Sem. Hôp. Paris, 1957, 33, 793-807.

25 - DUBOULOZ F. - LEGRIX M.

Les septicémies à Candida.

Ann. Anesth. Franç., 1975, 16, IP-6P.

26 - FABRE P.

Levurémies et septicémies à Candida : aspects diagnostiques, thérapeutiques et prophylactiques à propos de 16 observations.

Thèse Grenoble 1973.

27 - FASS R.J. - PERKINS R.L.

5 Fluorocytosine in the treatment of cryptococcal and candida mycosis.

Ann. Intern. Med., 1971, 74, 535-9.

28 - FISHER V.

Intestinal absorption of viable yeast.

Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1931, 28, 948.

29 - FISHMAN L.S. - GRIFFIN J.R. - SAPICO F.L. - HECHT R.

Hematogenous candida endophthalmitis : a complication of candidemia.

New Engl. Med. J., 1972, 286, 675-81.

30 - FRANCOIS J. - ELEWAUT - RUYSELACRE.

Mycoses oculaires.

Bull. Soc. Belge. Ophtalm., 1968, 1, 148.

31 - GOULON M. - BABINET P. - GOT C. - GAJDOS Pr. - USS A. - RAPHAEL J.C. - JAILLON P.

Localisations oculaires métastatiques des septicémies à Candida.

Nouv. Pres. Méd., 1973, 2, 2033-37.

32 - GRUNBERG E. - BERGER J. - TITSWORTH E.

Chemotherapeutic studies on a new antifungal agent X 5079 C effective against systemic mycose.

Amer. Rev. Resp. Dis., 1961, 84, 504-506.

- 33 - GRUNBERG E. - PRINCE H.N. - UTZ J.P.
 Observations on the activity of two newer antifungal agents saramycetin (X 5079 C) and 5 fluorocytosin.
 In 5 th Intern. Congress of Chémotherapy Vienna - Austria, 26 juin - 1 July 1967, 69.
- 34 - GRUNBERG E. - TITSWORTH E. - BENNETT J.E.
 Chémotherapeutique activity of 5 fluorocytosine.
 Antimicrob. Ag. Chemother., 1963, 566 - 68.
- 35 - HAMBURGER J. - RICHET G. - GROSNIER J. - FUNCK-BRENTANO J.C. - ANTOINE B. - DUCROT H. - MESY J.P. - DEMONTERA H.
 Néphrologie Méd. Flammarion (Edit.), Paris 1966, tome II, 1394-1426.
- 36 - HARLAN STONE H. - KOLB L.D. - CURRIE C.A. - GEHEBER C.E. - CUZZELL J.Z.
 Candida Spears : pathogénèsis and principes of treatement.
 Ann. Surg., 1974, 179, 697-711.
- 37 - KECHT B.
 Septicémie à Candida.
 Wiener Klinische Wochenschezilft, 1973, 85, 549-553.
- 38 - KEINKNECHT D. - BABINET P. - GANEVAL D. - SCHORTGENE E. - DROUHET E.
 5 fluorocytosine dans le traitement des candidoses avec insuffisance rénale aiguë.
 J. Urol. Néphr., 1973, 79, 753-55.
- 39 - KOECHLIN B.A. - RUBIO F. - PLAMER S. - GABRIEL T. - DUSCHINSKY R.
 The metabolism of 5 Fluorocytosine 214 C and of cytosine 14 C in the rat and the disposition of 5 F₄C. 214 C in man.
 Biochem. Pharmacol., 1966, 15, 435-46.
- 40 - KRAUSE W. - MATHEIS H. - WULF K.
 Fongémie et fongiurie expérimentales après administration orale de grandes quantités de candida albicans chez un homme en bonne santé.
 Traduit de Arzneimittel Forschung Maf. Res. 1969, 919, 85-91 et Lancet 1969, I, 598.

- 41 - LECLERC P. - GOSSON G. - DIALLO A. - PERLES Ch. - SOULIE J. - GRIVAUX M.
Complications septicémiques des cathétérismes veineux de perfusion :
expérience de 4 ans en réanimation.
Sem. Hop. Paris, 1975, 51, 1941-48.
- 42 - LEHNER T.
Systemic candidiasis and renal involvement.
Lancet, 1964, I, 1414-17.
- 43 - LOURIA D.B. - BRAYTON R.G.
The behavior of candida ools within leukocytes.
Proc. Soc. Exp. Biol. (NY), 1964, 115, 93-98.
- 44 - LOURIA D.B. - HENSLE T. - ROSE J.
The major medical complications of heroin addiction.
Ann. Int. Med., 1967, 67, 1-22.
- 45 - LOURIA D.B. - STIFF D.P. - BENNETT B.
Disseminated moniliasis in the adult.
Med. 1962, 41, 307-337.
- 46 - MARKS M.I. - EICKHOFF T.C.
Application of four methods to the study of the susceptibility
of yeast to 5 F.C.
Antimicrob. Ag. Chemother., 1970, CHICAGO, 18-21 Octobre
Am. Soc. Microbiol., 491-3, Bethesda, 1971.
- 47 - MEDOFF G. - COMFORT M. - KOBAYASHI G.S.
Synergistic action of amphotericin B and 5 Fluorocystin againts yeast-
like organisms.
Proc. Soc. Exp. Biol. (NY), 1971, 138 - 571-4.
- 48 - MERCHAUT R.K. - LOURIA D.B. - GLEISER P.H. - EDGCOMB J.H. - UTZ J.P.
Fungal endocarditis.
Ann. Inter. Med., 1958, 48, 242-266.
- 49 - MIALE J.B.
Candida Albicans infection confused with tuberculosis.
Arch. Pathol., 1943, 35, 427-37.

- 50 - MILLERET P. - GRANDMOTTE T.P. - BARALE C. - PRIEUR C.

Les septicémies à *Candida Albicans* en chirurgie : un exemple redoutable de pathologie iatrogène.

Chirurgie (Mémoires de l'Académie), 1974, 100, 24-32.

- 51 - MONTGOMERY B.E. - BOOR A.K. - ARNOLD L. - BERGHEIM O.

Destruction of yeast in the normal human stomach.

Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1931, 28, 385.

- 52 - MONTGOMERY B.E. - BOOR A.K. - ARNOLD L. - BERGHEIM O.

Destruction of yeast in the small and large intestines.

Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1931, 28, 589.

- 53 - MOUTON Y - CAILLAUX M. - SOCOLOVSKY C.

Conduite à tenir devant une septicémie à *Candida*.

Bull. Soc. Franç. Mycol. Méd., 1975, 4, 147-50.

- 54 - PARROT J.M.J.

Clinique des nouveaux-nés. L'athrepsie. Leçons recueillies par le Dr. TROISIER.

1877, Masson Editeur, Paris.

- 55 - PERCEBOIS G. - PARACHE M. - HAXEL F. - GALLOIS A.M.

Levures du germe *Candida* isolées d'hémocultures.

Ann. Med. Nancy, 1970, 9, 531-40.

- 56 - PILORGET A.

Septicémies à *Candida* : revue de la littérature à propos de 5 cas de réanimation (service chirurgical d'adultes).

Thèse 1975 - Faculté de Médecine St-Antoine- Paris.

- 57 - PITTILO R.F. - RAY B.J.

Chemotherapeutic activity of 5 fluorocytosine against a lethal *Candida albicans* infection in mice.

Appl. Microb., 1969, 17, 773-4.

- 58 - POLAK A.M., SCHOLER H.J.

Fungistatic activity, uptake and incorporation of 5 fluorocytosine in *Candida albicans* as influenced by pyrimidines and purines. I. Reversal. Experiments.

Pathol. Microb., 1973, 39, 149-59.

58 bis - POLAK A.M. - SCHOLER H.J.

Fungistatic activity, uptake and incorporation of 5 F.C. in candida albicans as influenced by pyrimidines and purines. II. Studies on distribution and incorporation.

Pathol. Microb., 1973, 39, 334-47.

59 - PONTONNIER F. - RIEU J.P. - CAMEZIN M.

Atteinte oculaire au décours d'une septicémie à candida albicans.

Rev. Méd. Toulouse, 1970, 6, 57-59.

60 - RECORD C.O. - SKINNER J.M. - SLEIGHT P. - DCESPELLER.

Candida endocarditis treated with 5 Fluorocytosine.

Brit. Med. J., 1971, 1, 262-4.

61 - SCHNOOR T.G.

The occurrence of monilia in normal stools.

Amer. J. Trop. Med., 1939, 29, 163.

62 - SCHONEBECK J. - STEEN L. - TAERNVIK A.

5 fluorocytosine treatment of candida infections of urinary tract and other sites.

Scand. J. Urol. Nephrol., 1972, 6, 37-43.

62 bis - SCHONEBECK J. - SEGERBRAND J.E.

Candida albicans septicemia during first half of pregnancy successfully treated with 5 F.C.

Brit. Med. J., 1973, 4, 337-38.

63 - SHADOMY S.

Further in vitro studies with 5 fluorocytosin.

Inf. Immunity, 1970, 2, 484-88.

64 - SHADOMY S.

In vitro studies with 5 fluorocytosine.

Appl. Microb., 1969, 17, 871-77.

65 - SHADOMY S. - SHADOMY H.J. - MAC CAY J.A. et All.

In vitro susceptibility of cryptococcus neoformans to amphotericin B. Hamycin and 5 fluorocytosine.

Antimicrob. Ag. Chemother., 1968, 452.

- 66 - SHADOMY S. - SHADOMY H.J. - UTZ.

In vivo susceptibility of cryptococcus neoformans to Hamycin, amphotericin B and 5 fluorocytosine.

Infect. Immunol., 1970, 2, 484-8.

- 67 - SICARD D.

Septicémies à Candida.

Concours Méd., 1974, 27-28, 4222-24.

- 68 - STEER P.L. - MARKS M.I. - KLITE P.D. - EICKHOFF T.C.

5 fluorocytosine. An oral antifungal compound. A report on clinical and laboratory experience.

Ann. Int. Med., 1972, 76, 15-22.

- 69 - STONE H.H. - GEHEBER C.E. - KOLB L.D. - KITCHENS W.R.

Alimentary tract colonization by candida albicans.

J. Surg. Research, 1973, 14, 173-76.

- 70 - STONE H.H. - SERAFIN D. - KOLB L.D. - MARTIN J.D. Jr.

Altérations in reticulo endothelial functions as produced by administration of bacterial toxins.

Am. Surg., 1968, 34, 714.

- 71 - STOSSEL T.P.

Phagocytosis : the department of defense.

New. Engl. J. Med., 1972, 286, 776-7.

- 72 - TASSEL D. - MADOFF M.A.

Treatment of candida sepsis and cryptococcal meningitis with 5 fluorocytosine : A new antifungal agent.

J.A.M.A., 1968, 206, 830-32.

- 73 - UTZ J.P.

Flucytosine.

New Engl. J. Med., 1972, 286, 777.

- 74 - UTZ J.P. - TYNES B.S. - SHAMODY H.J. et All.

5 Fluorocytosine in human cryptococcosis.

Antimicrobial. Ag. Chemother., 1968, p. 344.

Am. Soc. Microbiol. Bethesda 1969.

- 75 - VANDEVELDE A.G. - MANCERI A.A. - JOHNSON J.E.
5 Fluorocytosine in the treatment of mycotic infections.
Ann. Int. Med., 1972, 77, 43-52.
- 76 - VIC-DUPONT V. - AUGUSTIN M. - GRIVOIS H.
Septicémies à levures (16 obs.)
Soc. Med. Hôp. Paris, 1964, 115, 131-43.
- 77 - VIC-DUPONT V. - COULAUD J.P. - DELRIEU F.
Septicémie à Candida : aspects étiologiques, cliniques et thérapeutiques d'après 30 observations.
Pr. Med., 1968, 76, 747-750.
- 78 - VILLAR T.G. - FONSECA-SANTOS M.L.
The therapy of pulmonary candidosis with 5 fluorocytosine.
Pneumologia, 1971, 2, 173-86.
- 79 - VOLKHEIMER G. - HERMANN H. - HEMANNS E. - JOHN H. - AL ABESIE F. - WACHTEL S.
De l'absorption et l'élimination des cellules de levures intactes.
Sbl. Bakt. I. ABT. ORIG., 1964, 192, 121.
- 80 - VOLKHEIMER G. - SCHULZ F.H.
The phenomenon of persorption digestion.
Zbl. Bakt. I. ABT. ORIG., 1968, 213.
- 81 - WADE D.N. - SUDLOW G.
The kinetics of 5 fluorocytosine elimination in man.
Aust. N. Z.J. Med., 1972, 2, 15, 3-8.
- 82 - WESSLER S. - BROWNE H.R.
Candida albicans infection with blood stream invasion. Report of a cas with a strain clinically resistant to sulfonamide drugs and to penicillin in vitro.
Ann. Int. Med., 1945, 22, 886-90.
- 83 - WILLIAMS R. - CHANDLER J. - ORLOFF M.J.
Candida septicemia.
Arch. Surg., 1971, 103, 8-11.

TABLE DES MATIERES

1ère PARTIE

Etude de la 5 Fluorocytosine

	Pages
<u>HISTORIQUE DES ANTIFONGIQUES</u>	1
- LA NYSTATINE	1
- L'AMPHOTERICINE B	1
- LA GRISEOFULINE	2
- LA SARAMYCETINE	2
<u>LA 5 FLUORO-CYTOSINE</u>	2
I - PHYSICO-CHIMIE	2
II - MODE D'ACTION	3
III - PHARMACOCINETIQUE	4
IV - PHARMACODYNAMIE : Activité antifongique	5
A) <u>IN VITRO</u>	5
1°) Action puissante	5
2°) Action importante	5
3°) Action modérée	6
4°) Action faible	6
5°) Action nulle	6
B) <u>IN VIVO</u>	6
1°) Candidose expérimentale	6
2°) Cryptococcose expérimentale	6
3°) Aspergillose expérimentale	6
C) <u>RESISTANCE A LA 5 FLUORO-CYTOSINE</u>	7
V - TOXICITE	8
A) <u>TOXICITE AIGUE</u>	8
B) <u>TOXICITE SUB-AIGUE ET CHRONIQUE</u>	8
C) <u>TERATOGENESE</u>	8

VI - ASSOCIATION	9
A) <u>AMPHOTERICINE B</u>	9
B) <u>AUTRES ASSOCIATIONS</u>	9
VII - INDICATIONS ET CONTRE-INDICATIONS	10
A) <u>INDICATIONS</u>	10
B) <u>CONTRE-INDICATIONS</u>	10
VIII - INCIDENTS - ACCIDENTS	10
A) <u>TROUBLES DIGESTIFES BANAUX</u>	10
B) <u>REACTIONS ALLERGIQUES</u>	11
C) <u>MANIFESTATIONS HEMATOLOGIQUES</u>	11
- FABRE	11
- TASSEL	11
- RECORD	11
D) <u>ATTEINTE HEPATIQUE</u>	11
E) <u>ATTEINTE RENALE</u>	12
IX - PRESENTATION - POSOLOGIE	12
A) <u>PRESENTATION</u>	12
B) <u>POSOLOGIE</u>	12
1°) Dans les candidoses	13
2°) Dans les cryptococoses	13
3°) Dans les chromomycoses	13
4°) Dans les aspergilloses	13
5°) Cas particuliers	13

IIe PARTIE

REVUE DE LA LITTERATURE

<u>INTRODUCTION</u>	15
<u>ACTIVITE THERAPEUTIQUE DE LA 5 F-C DANS LES MYCOSES HUMAINES</u>	16
 I - LA FORME ORALE	16
A) <u>TRAVAUX DE DROUHET</u>	16
1°) Action dans les candidoses profondes	16
a) Les succès	17
b) Les échecs mycologiques véritables	17
c) Les résistances primaires du candida	17
d) Conclusion	17
2°) Action dans les cryptococcoses	18
3°) Action dans les aspergilloses	18
B) <u>AUTRES PUBLICATIONS</u>	19
1°) FABRE	19
2°) FASS et PERKINS	19
- 1e cas.....	19
- 2e cas	19
- 3e cas	20
- 4e cas	20
- 5e cas	20
3°) GRUMBERG	21
4°) TASSET ET MADOFF	21
5°) UTZ	22
6°) KLEINKNECHT	22
7°) PARMI LES AUTRES PUBLICATIONS	23
a) CARA-BEURTON	23
b) BEINE	23
c) FISHMAN	23

d) STEER	23
e) CARTWRIGHT	23
II - LA FORME INJECTABLE	24
A) <u>DANS LES CANDIDOSES PROFONDES</u>	24
B) <u>DANS LES ASPERGILLOSES</u>	24
C) <u>DANS LES CRYPTOCCOCUSES</u>	25
D) <u>CONCLUSION</u>	25

IIIe PARTIE

PRESENTATION DES DOSSIERS

- <u>Obs. n° 1</u> : Monsieur PU...	26
- <u>Obs. n° 2</u> : Madame MU....	27
- <u>Obs. n° 3</u> : Madame PI....	28
- <u>Obs. n° 4</u> : Madame BO...	28
- <u>Obs. n° 5</u> : Monsieur GU...	29
- <u>Obs. n° 6</u> : Madame PO...	30
- <u>Obs. n° 7</u> : Madame BL...	31
- <u>Obs. n° 8</u> : Madame TE.....	32
- <u>Obs. n° 9</u> : Madame CH...	32
- <u>Obs n° 10</u> : Madame LA...	33
- <u>Obs. n° 11</u> : Monsieur PA...	34
- <u>Obs. n° 12</u> : Madame BA...	35
- <u>Obs. n° 13</u> : Madame WI...	35
- <u>Obs. n° 14</u> : Monsieur BO...	36
- <u>Obs. n° 15</u> : Madame FE...	37
- <u>Obs. n° 16</u> : Monsieur CO...	38
- <u>Obs. n° 17</u> : Madame LE...	39

IVe PARTIE

ETUDE ANALYTIQUE ET CRITIQUE

I - ETIOLOGIE ET TERRAIN	40
A) <u>AGE - SEXE</u>	40
B) <u>TERRAIN</u>	40
1°) Maladies chroniques	41
2°) Motif de l'admission en unité de soins intensifs	41
3°) Matériaux utilisés	42
4°) Médicaments utilisés	43
* La polyan antibiothérapie	43
* Les autres thérapeutiques	44
II - PORTES D'ENTREES ET TYPE DE LEUVRES	44
A) <u>PORTE D'ENTREES</u>	44
1°) Contamination à partir des dispositifs intra-veineux	44
2°) Contamination à partir du tube digestif	44
3°) Contamination à partir de l'appareil respiratoire	45
4°) Contamination à partir de l'appareil urinaire	45
5°) Contamination à partir des fistules digestives et des drains	45
6°) Origine imprécisée	45
B) <u>TYPE DE CANDIDA - ASSOCIATION BACTERIENNE</u>	46
1°) Le type de candida	46
2°) Association à d'autres germes	46
C) <u>DISCUSSION</u>	47
III - SIGNES CLINIQUES	47
A) <u>LE SYNDROME INFECTIEUX</u>	48
B) <u>LES TROUBLES PSYCHIQUES</u>	48
C) <u>MAJORITE DES CAS</u>	48
IV - TRAITEMENT	48
A) <u>LES MEDICAMENTS UTILISES</u>	48
1°) La 5 Fluoro-cytosine	48

- 5 F-C par voie intra-veineuse	48
- 5 F-C par voie orale	48
2°) Les antifongiques polyéniques	49
- L'amphotéricine B par voie intra-veineuse	49
- L'amphotéricine B per os	49
- La nystatine	49
- Les soins de bouche	49
3°) Les doses	49
4°) La durée du traitement	49
B) <u>LES GESTES COMPLEMENTAIRES</u>	49
C) <u>LA CONDUITE DU TRAITEMENT</u>	49
D) <u>LES RESULTATS</u>	50
1°) Résultats favorables	50
2°) Deux cas non contrôlés	50
3°) Persistance des levures après traitement	50
4°) Résistance au traitement	51
5°) Rechute après traitement	51
V - INTERET DE LA 5 F-C INTRA-VEINEUSE	51
A) <u>MODE D'UTILISATION</u>	51
B) <u>LA MANIABILITE</u>	52
C) <u>LA TOLERANCE</u>	52
1°) Troubles digestifs	52
2°) Allergie	52
3°) Manifestations hématologiques	52
4°) Manifestations hépatiques	53
D) <u>CONCLUSIONS</u>	53

Ve PARTIE

CONCLUSIONS	56
BIBLIOGRAPHIE	58

